

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1-2 2024
Том
Vol. 37

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Патогенетические пути развития
болезни Альцгеймера и короткие
пептиды

Применение мультиомиксных
интегративных подходов при подсчете
биологического возраста человека

Комплексная гериатрическая оценка —
междисциплинарный диагностический
процесс

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



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 7, № 1–2

Editorial Board:

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

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

Arutjunyan A. V. (St. Petersburg) — Section editor
Franceschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
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 • 2024

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 37, № 1–2

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

Биология старения

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

Профилактика старения

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. 2024. Т. 37. № 1–2. 152 с., ил.

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 Г.А. РЫЖАК

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

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

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

Подписано в печать 10.06.2024 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 19.

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

Ильина А.Р., Попович И.Г., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Перспективы применения коротких пептидов при фармакотерапевтической коррекции болезни Альцгеймера	10	Ilina A.R., Popovich I.G., Ryzhak G.A., Khavinson V.Kh. Prospects for use of short peptides in pharmacotherapeutic correction of Alzheimer's disease
Соловьёв И.А. Новые интегративные подходы к подсчету мультиомиксного биологического возраста человека	21	Solovev I.A. Novel integrative multi-omics strategies of human's biological age computation
Лаптева Е.С., Арьев А.Л. Таргетное использование инструментов комплексной гериатрической оценки в кардиологии. Часть I (обзор литературы)	26	Lapteva E.S., Ariev A.L. Targeted use of comprehensive geriatric assessment tools in cardiology. Part I (literature review)
Кочкина Е.О., Верлан Н.В., Ковальская Г.Н., Катаманова Е.В., Бессонова Л.О., Коновалова А.А. Проблемные вопросы использования метода спонтанных сообщений при выявлении лекарственных нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста	33	Kochkina E.O., Verlan N.V., Kovalskaya G.N., Katamanova E.V., Bessonova L.O., Konovalova A.A. Possibilities of effective interaction in the system pharmacovigilance at registration of medicinal undesirable reactions at patients of the senior age groups
Давыдкин И.Л., Гусякова О.А., Федорова О.И., Игнатова Н.К. Компьютерная морфометрия лимфоцитов периферической крови у больных пожилого возраста с хроническим пиелонефритом	40	Davydkin I.L., Gusyakova O.A., Fedorova O.I., Ignatova N.K. Computer morphometry of peripheral blood lymphocytes in elderly patients with chronic pyelonephritis
Сагинбаев У.Р., Ахмедов Т.А., Рукавишников А.С. Показатель экономического развития как предиктор преждевременного старения	46	Saginbaev U.R., Akhmedov T.A., Rukavishnikov A.S. Economic index — predictor of premature aging
Бывальцев В.А., Калинин А.А., Хозеев Д.В., Кундубаев Р.А., Пестряков Ю.Я., Бирючков М.Ю. Сравнительный анализ результатов микрохирургической дискэктомии и минимально инвазивного трансфораминального спондилодеза при лечении грыж межпозвоноковых дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника у пациентов старшей возрастной группы	50	Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Hozeev D.V., Kundubaev R.A., Pestryakov Yu.Ya., Biryuchkov M.Yu. Comparative analysis of the results of microdiscectomy and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion in the treatment of adjacent-level intervertebral disc herniations with lumbosacral transitional vertebra in elderly patients
Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Сафонова Ю.А., Дьячкова-Герцева Д.С. Гериатрические синдромы: важность проблемы, спорные вопросы терминологии	60	Lapteva E.S., Ariev A.L., Safonova Y.A., Diachkova-Gerceva D.S. Geriatric syndromes: the importance of the problem, controversial issues of terminology
Сагинбаев У.Р., Рукавишникова С.А., Ахмедов Т.А., Давыдова Е.П., Меркулова И.В. Анализ по возрастной заболеваемости (по обращаемости) возраст-ассоциированной патологией в 2018–2023 гг. на примере муниципальной поликлиники Санкт-Петербурга	67	Saginbaev U.R., Rukavishnikova S.A., Akhmedov T.A., Davydova E.P., Merkulova I.V. Analysis of age-related incidence (by circulation) of age-associated pathology in 2018–2023 on the example of the municipal polyclinic of Saint-Petersburg
Трофимова А.А., Кудрявцев А.В., Постоев В.А., Зеленцов Р.Н., Новикова И.А., Санников А.Л. Взаимосвязь эмоциональных нарушений и офтальмопатологии у жителей 60–74 лет Архангельской области	72	Trofimova A.A., Kudryavtsev A.V., Postoev V.A., Zelentsov R.N., Novikova I.A., Sannikov A.L. Association between emotional disorders and ophthalmopathy in residents of the Arkhangelsk region at the age of 60–74 years
Павленко Е.В., Милутина Е.В., Чернов А.В., Багдасарян К.С., Горелик С.Г. Профилактика развития гериатрических синдромов и острого функционального дефицита у пациентов со старческой астенией	80	Pavlenko E.V., Milutina E.V., Chernov A.V., Baghdasaryan K.S., Gorelik S.G. Prevention of the development of geriatric syndromes and acute functional deficiency in patients with frailty
Лаптева Е.С., Арьев А.Л. Оценка хрупкости в гериатрической онкологии	87	Lapteva E.S., Ariev A.L. Frailty assessment in geriatric oncology

<p>Чибисова М.А., Ермолаева Л.А., Михайлова Е.С., Туманова С.А., Волкова Ю.В., Манушин А.А. Клинико-рентгенологическая характеристика заболеваний пародонта у пациентов пожилого возраста</p>	95	<p><i>Chibisova M.A., Ermolaeva L.A., Mikhailova E.S., Tumanova S.A., Volkova Y.V., Manushin A.A.</i> Clinic-X-ray characteristics of periodontal disease in elderly patients</p>
<p>Амбарцумян А.Р., Козлов К.Л., Пятибрат Е.Д., Пятибрат А.О. Прогноз высокого риска формирования неалкогольной жировой болезни печени в отдалённом периоде лапароскопической холецистэктомии у лиц пожилого и старческого возраста</p>	102	<p><i>Ambartsumyan A.R., Kozlov K.L., Pyatibrat E.D., Pyatibrat A.O.</i> Prognosis of a high risk of non-alcoholic fatty liver disease in the long-term period of laparoscopic cholecystectomy in the elderly and senile</p>
<p>Арьев А.Л., Лаптева Е.С. Хроническая болезнь почек и ускоренное старение: роль комплексной гериатрической оценки</p>	111	<p><i>Ariev A.L., Lapteva E.S.</i> Chronic kidney disease and accelerated aging: the role of comprehensive geriatric assessment</p>
<p>Борчев К.Ф., Ширшова Е.О., Солодовник А.С., Бондарев Д.В. Восстановление функциональных возможностей у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца после COVID-19</p>	122	<p><i>Borchev K.F., Shirshova E.O., Solodovnik A.S., Bondarev D.V.</i> Functional recovery in older inpatients with hypertension and ischemic heart disease post-COVID-19</p>
<p>Лебедев Д.Т., Руквишников А.С., Лушако Е.В., Хохлюк Е.В., Сагинбаев У.Р. Медицинское значение одиночества и социальной изоляции в пожилом возрасте (обзор литературы)</p>	130	<p><i>Lebedev D.T., Rukavishnikov A.S., Lupashko E.V., Khokhlyuk E.V., Saginbaev U.R.</i> The medical significance of loneliness and social isolation in old age (<i>literature review</i>)</p>
<p>Чупаха М.В., Белоусова О.Н., Прошчаев К.И., Ильницкий А.Н., Фесенко Э.В., Ключникова А.А., Фомченкова Н.В. Маркеры воспаления при снижении функциональности в когнитивном и психологическом доменах индивидуальной жизнеспособности у пациентов среднего и пожилого возраста с метаболическим синдромом</p>	138	<p><i>Chupakha M.V., Belousova O.N., Proshchaev K.I., Ilnitsky A.N., Fesenko E.V., Klyuchnikova A.A., Fomchenkova N.V.</i> Markers of inflammation with decreased functionality in the cognitive and psychological domains of individual vitality in middle-aged and elderly patients with metabolic syndrome</p>
<p>Кузьминов О.М., Мусиенко С.К., Пушкин А.С., Давыдова Е.П., Евневич Ю.В., Сагинбаев У.Р. Фиброзно-эмфизематозные изменения легких и микробиоты у лиц старческого возраста</p>	144	<p><i>Kuzminov O.M., Musienko S.K., Pushkin A.S., Davydova E.P., Evnevich Yu.V., Saginbaev U.R.</i> Fibrophysematous lung changes and microbiota changes in senile persons</p>
<p>Кадников Р.В., Васильченко М.В., Руквишников А.С. Нарушение гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с мезентериальным тромбозом при COVID-19</p>	149	<p><i>Kadnikov R.V., Vasilchenko M.V., Rukavishnikov A.S.</i> Impaired hemostasis in elderly and senile patients with mesenteric thrombosis in COVID-19</p>

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 предпочтательная 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/usrexil/>. 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. Статью направляют в редакцию в электронном виде по e-mail: galina@gerontology.ru; mmv_ag@mail.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 повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
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. Корректуре 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 подготовке 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 желательно 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

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

А.Р. Ильина¹, И.Г. Попович^{1, 2}, Г.А. Рыжак¹, В.Х. Хавинсон^{1, 3}

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ilinaanastasiar@gmail.com; ² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ³ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространённым нейродегенеративным заболеванием, которое сопровождается прогрессирующим когнитивным дефицитом. В настоящем обзоре представлены известные терапевтические стратегии лечения БА, описаны их недостатки и возможные перспективы. В противовес классическому методу разработки терапевтических стратегий, рассмотрена целесообразность комплексного подхода к терапии БА. В качестве многоцелевых агентов с широким спектром действия описаны короткие пептиды *Leu-Ile*, *Glu-Trp*, *Lys-Glu*, *Gly-Pro*, *Glu-Asp-Arg*, *Lys-Glu-Asp*, *Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro* и другие.

Ключевые слова: нейропротекция, болезнь Альцгеймера, деменция, пептиды

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, которое приводит к нарушениям памяти у лиц пожилого и старческого возраста. По данным ООН за 2022 г., в мире более 55 млн человек живут с деменцией, и ежегодно регистрируют около 10 млн новых случаев. В клинической практике БА чаще возникает после 65 лет, при этом описаны случаи с ранним началом в возрасте 30–65 лет (1–16%). Генетически БА обычно делят на семейные генетически наследуемые случаи (1–5%) и спорадические, являющиеся результатом совокупности генетических и факторов окружающей среды. Более чем у 90% пациентов со спорадической формой заболевания обычно возникает старше 65 лет [52].

По современным представлениям, БА развивается в течение 10–15 лет до появления выраженных клинических симптомов, что позволяет выделить доклиническую фазу заболевания. Последняя связана с развитием нейровоспаления, окислительного стресса, нарушением липидного и углеводного обмена, митохондриальной дисфункцией, кальциевым дисбалансом, нарушением нейрогене-

за, которые приводят к гибели нейронов структур мозга, ответственных за формирование памяти. Прогрессирование заболевания связано с развитием психофизиологических симптомов, включая эмоциональные нарушения (агрессию, раздражение, заторможенность, тревожность, депрессию, апатию, бред и галлюцинации), нарушения двигательной функции, пищевого поведения и циркадных ритмов [30]. Это приводит к снижению качества жизни пациентов, инвалидности и смерти, наступающей спустя 5–12 лет после впервые выявленных симптомов.

Мировой опыт в исследованиях патогенеза и терапии болезни Альцгеймера

Классическим подходом к разработке лекарств против любой патологии является изучение механизма заболевания, выявление конкретных молекулярных мишеней и конструирование таргетного терапевтического средства. По такому пути на протяжении уже более 100 лет шли исследования в области терапии БА, но, к сожалению, до сих пор это заболевание не имеет безопасного и эффективного лечения, хотя первое упоминание о нем было сделано Алоисом Альцгеймером в 1906 г. на 37-м совещании психиатров Юго-Западной Германии в Тюбингене.

На 2023 г. веб-ресурс по исследованиям БА и других связанных расстройств, Alzforum, из 302 соединений насчитывает 107 соединений, функциональная активность которых направлена на регуляцию метаболизма амилоида- β (A β) и белка τ . Эти белки считаются основными молекулярными мишенями, которым приписывают центральную роль в развитии патогенеза БА.

A β представляет собой пептид из 38–42 аминокислот, который образуется в результате амилоидогенного расщепления его белка-предшественни-

ка на мембране клетки с участием β - и γ -секретаз. Стратегии в отношении $A\beta$ включают предотвращение синтеза (активаторы α -секретазы, ингибиторы β - и γ -секретаз) и агрегации $A\beta$, иммунотерапию. При применении у пациентов с БА активаторов α -секретазы, Bryostatин и Acitretin, были выявлены нежелательные эффекты, включая тревожность, гипертонический криз, неблагоприятные кожные явления [33]. Исследования ингибиторов β -секретазы — Atabecestat (JNJ-54861911), BI 1181181, Elenbecestat (E2609), LY2886721, LY3202626, Lanabecestat (AZD3293, LY3314814), Verubecestat, Umibecestat, RG7129 — проводили в период 2011–2020 гг. и в целом также не увенчались успехом. Следует отметить, что разработка терапевтических агентов, ингибирующих активность BACE, имеет серьезные ограничения ввиду того, что данный фермент экспрессируется во всем организме [36] и его активность связана с ключевыми физиологическими функциями. В связи с этим, использование ингибиторов BACE имеет широкий спектр серьезных побочных эффектов и в связи с этим представляется малоперспективным.

Из ингибиторов γ -секретазы [Avagacestat (BMS-708163), CHF 5074, EVP-0962, Flurizan™ (tarenflurbil), Semagacestat, PF-06751979, PF-06648671] только PF-06648671 и PF-06751979 оказались безопасны и хорошо переносятся, а также дозозависимо снижали уровень $A\beta$ в плазме и спинномозговой жидкости у здоровых испытуемых [54], однако в 2018 г. Pfizer объявила о прекращении исследований и разработок этих соединений. Высокий уровень побочных эффектов при применении ингибитора γ -секретазы, а также синдром ARIA-E, характеризующий отеком мозга, вероятно, связаны с тем, что γ -секретазы активирует сигнальный путь Notch, который отвечает за ключевые биологические функции, поэтому ингибиторы γ -секретазы могут иметь серьезные побочные эффекты.

Среди ингибиторов агрегации $A\beta$ [Scylloinositol (ELND005, AZD-103), Conraloid, Varoglutamstat, Simufilam, Posiphen, PBT2] потенциалом обладает Varoglutamstat, ингибитор глутаминилциклазы, которая способствует образованию модифицированной патогенной формы $A\beta$. Varoglutamstat продемонстрировал безопасность у пациентов на ранней стадии БА, снижал уровень маркера воспаления YKL40 в спинномозговой жидкости у пациентов, улучшал рабочую память и внимание [59]. В декабре 2021 г. FDA США предоставило Varoglutamstat статус «Fast Track»,

что способствует ускоренному рассмотрению соединения с целью облегчения разработки препарата для лечения БА. Ожидаемые в 2023 г. результаты дальнейших испытаний на момент написания статьи не были представлены.

В рамках иммунотерапии, направленной на идентификацию и выведение $A\beta$, рассматривают активную (ABvac 40, ACI-24, ALZ-101, AN-1792, AV-1959D, Affitope AD02, Amilomotide, Lu AF20513, UB-311, Vanutide cridificar) и пассивную (Bapineuzumab, AAB-003, ABBV-916, ACU193, Aduhelm, Crenezumab, DNL919, Donanemab, GSK933776, Gammagard®, Gamunex, Gantenerumab, IBC-Ab002, LY2599666, MEDI1814, PRX012, Ponezumab, Remternetug, SAR228810, Trontinemab, Solanezumab, Octagam® 10%, Leqembi) вакцинацию, а также применение антител.

Активная вакцинация подразумевает введение экзогенного амилоида, чтобы стимулировать иммунную систему для установления ответа. Несмотря на то, что препарат UB-311, содержащий два синтетических пептида, нацеленных на $A\beta$ 1-14, способствовал улучшению когнитивных функций у пациентов с БА, он также обладал серьезными побочными эффектами [46], развитие которых связано с рядом существенных проблем, включая индивидуальную вариабельность иммунного ответа пациента, развитие толерантности при повторных введениях, а также возникновение синдрома ARIA-E [64].

Пассивная вакцинация заключается во введении экзогенных антител непосредственно человеку для получения эффекта, подобного при активной вакцинации. Испытания препаратов Solanezumab, Ponezumab и Octagam® 10% были прекращены из-за недостаточной эффективности при БА [27]. Клинические испытания моноклональных антител против $A\beta$, Aduhelm и Crenezumab продолжаются в настоящее время. Несмотря на то, что два моноклональных антитела против амилоида, Aduhelm и Lecanemab, были одобрены в США для лечения БА, проблема серьезных побочных эффектов у пациентов с БА, в том числе синдрома ARIA-E, до сих пор остается нерешенной [32].

τ au является основным белком, ассоциированным с микротрубочками в нервной системе млекопитающих, аномальное гиперфосфорилирование которого по остаткам Ser393/404, Ser202 и Thr 205 приводит к формированию агрегатов в виде внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, нарушению цитоскелета нейронов и их последующей

гибели [35]. К терапевтическим стратегиям, направленным на метаболизм тау, относятся регуляция посттрансляционных модификаций (фосфорилирование, ацетилирование), ингибирование клиренса, распространения и агрегации белка тау, активная (AADvac1 и ACI-35) и пассивная (APNmAb005, BИВ076, Verpanemab, E2814, Gosuranemab, JNJ-63733657, Lu, AF87908, МК-2214, PNT001, PRX005, RG7345, Semorinemab, Tilavonemab, Zagotenemab) иммунизация против тау, регуляция стабилизации микротрубочек. Все перечисленные стратегии в отношении белка тау имеют много недостатков. Так, безопасность ингибиторов киназ вызывает сомнение ввиду широкого спектра субстратов для этих ферментов, помимо тау-белка, и, вероятно, поэтому, ни один ингибитор тау-киназы не продвинулся до поздней фазы клинических испытаний для лечения БА. Также прослеживается перспектива множества побочных эффектов после применения активаторов протеинфосфатаз ввиду широкой вовлеченности этих ферментов (например, PP2A) в сигнальные пути регуляции клеточного гомеостаза [35]. Ингибирование трансляции тау-белка также может иметь негативные последствия ввиду фундаментальной значимости этого процесса для нормальной жизнедеятельности организма и должно серьезно контролироваться. Таким образом, среди активных соединений в отношении метаболизма тау-белка нельзя на данный момент определить потенциального эффективного и безопасного кандидата для лечения БА. Много побочных эффектов, отсутствие эффективности и/или незавершенные исследования характерны для данного класса соединений.

Помимо амилоидной гипотезы развития БА, в течение последних 30 лет были сформулированы другие теории и выявлены мишени для разработки потенциальных терапевтических средств для ее лечения.

Холинергическая система. Согласно холинергической гипотезе, гибель холинергических нейронов и снижение синтеза нейромедиатора ацетилхолина приводят к когнитивным нарушениям [62]. В соответствии с этой теорией были разработаны и одобрены FDA для лечения БА четыре препарата — такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин, которые являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы, тем самым используются для ингибирования деградации ацетилхолина в синапсах, что приводит к непрерывному накоплению ацетилхолина, активации холинергических рецепторов, и, как следствие, усилению холинергической передачи. Ввиду высо-

кой гепатотоксичности такрин был снят с производства, а три других ингибитора в настоящее время используют для симптоматического лечения БА, но также обладают побочными эффектами и не позволяют остановить развитие заболевания [58].

Глутаматергическая нейронпередача. Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором, действие которого опосредовано активацией рецепторов NMDA (NMDARs). Повышенная активность последних вызывает аномальный уровень Ca^{2+} и чрезмерный выброс глутамата, что приводит к эксайтотоксичности, синаптической дисфункции, гибели нейронов и снижению когнитивных функций [28]. Единственным одобренным FDA препаратом в этой категории является мемантин, который, несмотря на то, что используется для лечения БА средней и тяжелой степени, обладает побочными эффектами [58].

Другие виды нейронпередачи. В базе данных Alzforum представлены также соединения, относящиеся к другим видам нейронпередачи, а именно ГАМК-ергической (Valproate, Suritozole, SGS-742, PXT864, Allopregnanolone), серотонинергической (Trazodone, PF-05212377, Nuplazid, Xaliproden, Masupirdine, Lumateperone, Intepirdine, Idalopirdine, Aripiprazole), моноаминовой (Vafidemstat, Sembragiline, Rasagiline), дофаминергической (Rotigotine, Methylphenidate, Dextroproporexole, Brexpiprazole), адренергической (Prazosin, ORM-12741, Mirtazapine, Guanfacine, Atomoxetine), гистаминовой (SUVN-G3031, S 38093, GSK239512, ABT-288) и каннабиодных рецепторов (Nabilone, Dronabinol, Cannabidiol). Несмотря на некоторую эффективность отдельных соединений в отношении коррекции когнитивного дефицита, их применение носит симптоматический и узконаправленный характер, отягощенный побочными эффектами.

Обращает на себя внимание исследование агониста мелатониновых рецепторов, пиромелатина, в котором во 2-й фазе у пациентов с легкой формой БА и без полиморфизмов в хромосоме 2q12 привело к улучшению когнитивных функций по шкале ADAS-Cog14 и увеличению показателя Питтсбургского индекса качества сна PSQI [60]. В марте 2022 г. было запланировано расширенное исследование без носителей этого полиморфизма, результаты ожидаются до 2025 г. Несмотря на то, что исследование мелатонина при БА было негативным, вероятно, данное соединение сможет оказать благоприятный эффект в нормализации качества сна у пациентов с БА, так как предлагаемые

механизмы связаны с консолидацией тета-волновой памяти, трансляцией белков, а также ночным клиренсом А β .

Резюмируя, следует подчеркнуть, что мировое сообщество в области исследований БА приобрело колоссальный опыт, но, к сожалению, пока не пришло к эффективному и безопасному решению. В связи с этим, имеет место предположение, что классический подход в терапии такого сложного системного заболевания мало приемлем и необходим новый взгляд.

Новый взгляд на стратегию разработки терапевтических средств для лечения болезни Альцгеймера

Некоторые ученые склоняются к рассмотрению БА как системного заболевания, в совокупности учитывая все возможные звенья патогенеза, для определения эффективного терапевтического подхода [21]. Следовательно, многоцелевые препараты представляют собой потенциальную альтернативу классическому терапевтическому подходу в регулировании прогрессирования заболевания. Для системной коррекции БА короткие пептиды являются перспективными соединениями.

В соответствии с разными классификациями, короткими пептидами обозначают последовательности от 2 до 20 аминокислотных остатков. По современным данным, такие соединения обладают широким спектром биологических эффектов, в том числе иммуномодулирующих, нейропротекторных, антимикробных, противовирусных, антиканцерогенных и т. д. [42].

Церебролизин — лекарственный полипептидный биорегулятор (комплекс полипептидов и аминокислот с молекулярной массой не более 10 кДа, выделенных из мозга свиньи), который используют для лечения больных с различными неврологическими заболеваниями, сосудистой деменцией, включая БА [31]. Церебролизин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечебного применения (распоряжение правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Внутрибрюшинное введение Церебролизина в дозе 5 мл/кг ежедневно в течение 6 мес трансгенным мышам *mThy1-hAPP751* (модель БА) способствовало снижению содержания амилоида в гиппокампе и фронтальной коре головного мозга мышей, что по мнению авторов связано со снижением созревания и транспорта предшественника β -амилоидного пептида (APP) к местам образования амилоида β [56]. Церебролизин дозозави-

симо подавлял электрически индуцированную синаптическую передачу в нейронах CA1 области гиппокампа крыс [26], что, вероятно, обусловлено способностью пептидов, входящих в его состав, взаимодействовать с аденозиновыми A1-рецепторами и ГАМК В-рецепторами тормозных медиаторов мозга [65].

Показано, что Церебролизин обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным свойствами и модулирует энергетический метаболизм в мозге, снижая экспрессию IL-1 β в мозгу крыс [23], повышая экспрессию гена транспортера глюкозы GLUT-1 и синтеза одноименного белка GLUT-1, а также повышая резистентность ткани мозга к условиям гипоксии [29]. При острых и хронических сосудистых нарушениях мозговой активности Церебролизин способствовал повышению эффективности ассоциативных процессов в мозге, стабилизировал эмоциональный фон, улучшал умственную активность, память, внимание, способствовал регрессу двигательных и экстрапиримидных расстройств [29]. В ряде случаев зарегистрированы побочные эффекты при применении Церебролизина [7].

LI (Leu-Ile). Пептид *Leu-Ile* рассматривается в качестве потенциального нейропротектора, направленного на предотвращение когнитивных нарушений, опосредованных дисрегуляцией А β . Ежедневное пероральное введение пептида *Leu-Ile* мышам предотвращало нитрование белков (индикатор окислительного повреждения) в гиппокампе и, как следствие, ухудшение памяти распознавания новых объектов у мышей за счет модулирования А β -индуцированного гиперфосфорилирования ERK-киназы [22]. Более того, пептид *Leu-Ile* способствует повышению уровня мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF) и TNF- α в полосатом теле мышей, получавших 6-ОНДА или метамфетамин [49, 50].

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные препараты производятся зарубежными фирмами. В условиях современной геополитической обстановки актуальна задача импортозамещения и разработки отечественных лекарственных препаратов. В связи с этим далее в статье рассмотрены разработанные в РФ соединения, перспективные для изучения в рамках терапии БА.

cPG (цикло-Pro-Gly). Цикло-*Pro-Gly* является синтетическим аналогом эндогенного нейропептида цикло-пролил-глицин и активным метаболитом препарата «Ноопепт», который представляет

собой этиловый эфир *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина. Внутривентрикулярное введение этого препарата половозрелым крысам линии Wistar, подверженным инъекциям Аβ (25–35) в базальные ядра Мейнерта (модель БА с холинергическим дефицитом, вызывающим когнитивные нарушения), способствовало формированию холинопозитивного эффекта, стимуляции выработки антител к Аβ, а также нормализации памятного следа в тесте условного рефлекса пассивного избегания [8]. Механизм действия Ноопепта основан на регуляции глутамат-кальциевой эксайтотоксичности нейронов гиппокампа, модулировании экспрессии мРНК генов нейротрофических факторов роста нервов (NGF) и мозга (BDNF) [61], а также стресс-индуцированных киназ SAPK/JNK46/54, pERK1/2 в гиппокампе, височной коре головного мозга крыс [51]. Ноопепт является эффективным и безопасным лекарственным средством в комплексном лечении когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, а также у пациентов, перенесших ишемический инсульт [1].

EW (Glu-Trp, Тимоген) и *KE (Lys-Glu, Вилон)*. Пептиды *EW* и *KE* были синтезированы на основе аминокислотного анализа полипептидного комплекса, выделенного из тимуса молодых телят. В 1990 г. Минздравом СССР пептид *EW* был разрешен для использования в медицинской практике страны и стал первым отечественным синтетическим пептидным препаратом. Дипептид обладает иммунопротекторной активностью, в связи с этим применяется в клинической практике в качестве иммуномодулятора при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся снижением показателей клеточного иммунитета, а также для профилактики инфекционных осложнений, угнетения иммунитета, кроветворения, процессов регенерации в посттравматическом периоде [48].

В многочисленных экспериментах показано, что пептид *EW* усиливает экспрессию *Thy-1*-рецепторов на лимфоцитах, ускоряет процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров. При инкубации с предшественниками Т-лимфоцитов способствует их созреванию до зрелых Т-клеток, сменяя экспрессию антигена *SC-1* экспрессией антигена *Thy-1*, таким образом стимулируя смену рецепторов дифференцировки [18]. Методом ДНК-микрочиповой технологии показано, что введение пептида *EW* мышам способствовало модуляции экспрес-

сии митохондриальных генов (гены белков 16S, АТФазы 6, НАДН-дегидрогеназа 1, НАДН-дегидрогеназа 4, цитохром С-оксидаза 1), генов белков защитных систем клетки и организма (гены аденилаткиназы 2, гемсвязывающего белка α-глобина, *COP1*, белка теплового шока 84, белка, ассоциированного с малым стрессорным белком *PASS1*, белков тканесовместимости класса II и III) [39].

Пептид *KE*, являясь фрагментом цитокинов *IL-1α*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *INF-α*, стимулирует синтез мРНК цитокина *IL-2* в лимфоидных клетках [39]; способствует увеличению уровня внутриклеточного *Ca2+* в тимоцитах и макрофагах; в условиях стрессорного воздействия препарат снижает уровень спонтанной клеточной гибели, повышает пролиферативный потенциал и усиливает резистентность клеток к неблагоприятным условиям внешнего микроокружения, тем самым способствуя регенерации тканей [18].

Таким образом, в контексте терапии БА потенциальная активность пептидов *EW* и *KE* может быть связана с синергическим иммунопротекторным действием, а у дипептида *EW* в дополнение — с регуляцией митохондриальной дисфункции и окислительного стресса.

GP (Gly-Pro). При интраназальном введении в дозе 3 мг/кг пептид *Gly-Pro* способствовал увеличению содержания нейроактивных кислот (аспартата, глицина, аланина, таурина, ГАМК, глутамата), активности ферментов ГАМК-шунта (ГАМК-трансаминазы, янтарной полуальдегиддегидрогеназы и глутаматдекарбоксилазы) и ферментов метаболизма глутамата (глутаматдегидрогеназы), а также аланин- и аспартат-трансаминазы в неокортексе крыс, подвергнутых 6-часовой ишемии головного мозга [25]. Это указывает на потенциальную эффективность пептида при БА.

EDR (Glu-Asp-Arg, Пинеалон). Пептид *EDR* синтезирован на основе высокочувствительного хромато-масс-спектрометрического анализа аминокислотного состава полипептидного комплекса, выделенного из коры головного мозга молодых телят. Добавление пептида *EDR* в культуру нейронов гиппокампа в условиях амилоидной синаптотоксичности (*in vitro* модель БА) способствовало увеличению количества наиболее функционально активных постсинаптических структур (дендритных шипиков грибовидного типа) по сравнению с контрольной группой [45]. Ежедневное введение пептида *EDR* в течение 2 мес в концентрации 400 мкг/кг мышам-самцам линии 5xFAD-M

(*in vivo* модель БА) способствовало увеличению плотности дендритных шипиков и количества грибовидных шипиков нейронов CA1 области гиппокампа. Эти результаты позволили заключить, что пептид EDR способствует нормализации функциональной активности синаптических контактов и предотвращает их элиминацию в моделях БА [41].

Пептид EDR нормализует формирование кратковременной памяти у пчел *Aris mellifera L.* в модели сохранения условных рефлексов (вытягивание хоботка), оказывая модулирующее разнонаправленное действие на пищевую мотивацию и ассоциативную деятельность пчел в зависимости от исходного условно-рефлекторного уровня [16]. Применение пептида EDR у макак резусов (*Macaca Mulatta*) способствовало сокращению времени моторной реакции, улучшению функции избирательного внимания и пространственной ориентации при выборе зрительных стимулов [5].

Нейропротекторное действие пептида EDR обусловлено его воздействием на широкий спектр молекулярных мишеней. Пептид EDR в органо-типической культуре клеток коры головного мозга крыс линии Wistar способствует увеличению синтеза серотонина и виментина [16]; в культуре клеток мозжечка увеличивает lag-период активации MAP-киназы, проявляя защитный эффект от токсического действия гомоцистеина; в нейронах регулирует синтез маркеров клеточного обновления (Ki67, p53, caspase-3) и способствует снижению уровня АФК, оказывая антиоксидантное действие [38]; повышает экспрессию гена белка теплового шока HSP1A1, оказывая антигипоксическое действие на нейроны; способствует активации сигнальной ERK1/2 киназы, регулируя тем самым нейротрансдукцию. При введении крысам способствует возрастанию содержания адренергических нейромедиаторов, ДОФА и дофамина в коре больших полушарий и адреналина в стволовых структурах мозга; при введении беременным крысам в модели пренатальной гипергомоцистеинемии способствует пространственной ориентации и способности к обучению у их потомства, а также снижению уровня АФК и количества некротических клеток в популяции нейронов, изолированных из мозжечка [24].

Пероральный прием трипептида в качестве БАД у лиц пожилого возраста способствовал восстановлению психоэмоционального и функционального состояния ЦНС [15]. Применение пептида EDR в качестве биологически активной добавки у больных с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы способствовало улучше-

нию памяти, устойчивости внимания, уменьшению интенсивности и длительности головной боли, появлению эмоциональной уравновешенности и чувству отдыха после ночного сна по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты указывают на целесообразность и перспективу проведения клинических исследований по применению пептида EDR в качестве терапевтического средства для лечения БА.

KED (*Lys-Glu-Asp*, *Везуген*). Пептид KED является вазопротектором и был выявлен при анализе аминокислотного состава полипептидного комплекса, выделенного из сосудов молодых теллят методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии. В контексте системной терапии БА крайне важно рассматривать потенциальные терапевтические агенты, направленные на регуляцию функциональной активности нейроваскулярной системы мозга, так как при развитии БА нейродегенеративные процессы затрагивают не только нервную ткань, но и гематоэнцефалический барьер.

В *in vitro* модели БА добавление пептида KED в культуру нейронов гиппокампа в условиях амилоидной синаптотоксичности способствовало увеличению количества наиболее функционально активных постсинаптических структур (дендритных шипиков грибовидного типа) [45]. Ежедневное введение пептида KED в течение 2 мес мышам-самцам линии 5xFAD-M (*in vivo* модель БА) способствовало увеличению плотности дендритных шипиков нейронов CA1 области гиппокампа за счет увеличения количества грибовидных шипиков [41].

При исследовании влияния пептида KED на формирование памятного следа в модели сохранения условных рефлексов (вытягивание хоботка) было показано, что трипептид оказывает модулирующее разнонаправленное действие на пищевую мотивацию и ассоциативную деятельность пчел [19].

При оценке функционального состояния микроциркуляторного русла у белых беспородных крыс в модели пародонтита, пептид KED нормализовывал состояние стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость. Ежедневное введение пептида KED привело к снижению отечно-воспалительной реакции, коррекции признаков патологической перестройки микроциркуляторного русла и уменьшению диаметра капилляров [13].

Механизмы нейровазопротекторного действия пептида KED могут быть основаны на его способности регулировать экспрессию генов *SUMO1* и *AROE*, вовлеченных в патогенез БА [14], стимулировать экспрессию серотонина в культурах

клеток коры головного мозга, препятствовать окислительному повреждению липидов при Fe^{2+} -индуцированному окислению липопротеинов плазмы крови человека, оказывать мембранопротекторные свойства при гемолизе эритроцитов крыс [4], а также стимулировать пролиферацию в диссоциированных клетках сосудов, активируя синтез белков Ki67, Cx43, VEGF [16, 17].

Совместное применение пептида KED с пептидом EDR у работающих во вредных производственных условиях в возрасте 20–75 лет способствовало повышению умственной работоспособности, ускорению перцептивно-моторных реакций, улучшению функций памяти, внимания и мышления [2]. У лиц пожилого возраста комплексное применение трипептидов способствовало улучшению нейрофизиологического состояния ЦНС, психоэмоционального состояния и функций памяти [16].

Таким образом, способность пептида KED оказывать нейровазопротекторное действие открывает перспективы его дальнейшего изучения для коррекции БА.

AEDG (Ala–Glu–Asp–Gly, Энталон). Пептид *Ala–Glu–Asp–Gly* был синтезирован на основе анализа аминокислотного состава полипептидного комплекса эпифиза. Характерной особенностью тетрапептида является регуляция секреции мелатонина. Введение пептида AEDG старым обезьянам *Macaca Mulatta* приводило к восстановлению исходно сниженного уровня секреции мелатонина [37], что связано со способностью тетрапептида в пинеалоцитах увеличивать синтез транскрипционного фактора pCREB и фермента арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы, участвующих в синтезе мелатонина [14]. Пептид AEDG *in vivo* и *in vitro* модулировал частоту разрядов пинеалоцитов, оказывая преимущественно тормозное влияние на популяции редко разряжающихся пинеалоцитов, не осуществляющих выброс секреторных гранул. Это указывает на способность тетрапептида осуществлять регуляцию секреторных процессов в железе по механизму коротких отрицательных обратных связей в чрезвычайно низких физиологических концентрациях [11].

В рамках потенциальной коррекции БА пептид AEDG имеет перспективу ввиду наблюдаемых нарушений цикла сон–бодрствование у пациентов. Более того, показано, что пептид AEDG в клетках пигментного эпителия сетчатки увеличивает синтез белка транстиретина (TTR), который расщепляет амилоид и тем самым защищает нейроны головного мозга от нейротоксического эффекта пептида Aβ

при БА [40]. Следовательно, потенциальная активность тетрапептида в отношении коррекции БА может также заключаться в препятствии накопления Aβ посредством регуляции синтеза TTR.

AEDP (Ala–Glu–Asp–Pro, Кортаген). Пептид AEDP синтезирован на основе анализа аминокислотного состава полипептидного комплекса, выделенного из коры головного мозга молодых телят. Введение пептида AEDP крысам в условиях хронической ишемии головного мозга способствовало увеличению локомоторной, ориентировочно-исследовательской активности и обучения, снижало уровень тревожности животных, нормализовало уровень эмоционального статуса в зависимости от индивидуальной устойчивости к гипоксии, препятствовало накоплению продуктов ПОЛ и угнетению антиоксидантных систем в мозгу крыс, что в целом привело к увеличению выживаемости животных [3]. При оценке внутриклеточных потенциалов покоя и действия идентифицированных нейронов педальных ганглиев ЦНС моллюска *Planorbarius corneus* было показано, что пептид AEDP дозозависимо (от 0,1 мкМ до 10 мМ) модулировал спонтанную импульсную активность нейронов [20].

Таким образом, тетрапептид проявляет нейропротекторные свойства, регулируя ПОЛ, модулируя электрическую активность нейронов, нормализуя процессы обучения, уровень тревожно-подобного поведения и эмоциональный статус, что крайне важно в рамках коррекции БА.

TKPRPGP (Trh–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro, Селанк). Пептид TKPRPGP является аналогом эндогенного пептида тафтцина и зарегистрирован в качестве лекарственного препарата (регистрационное удостоверение ЛСР-003339/09) для коррекции когнитивных нарушений, иммунодефицитных и депрессивных состояний [9].

У крыс в условиях алкогольной абстиненции пептид TKPRPGP регулировал уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в гиппокампе и фронтальной коре крыс и предотвращал развитие когнитивных нарушений, вызванных этанолом [43]. Во фронтальной коре головного мозга крыс гептапептид TKPRPGP регулировал экспрессию мРНК 45 генов, вовлеченных в процессы нейротрансдукции [34]. Пептид TKPRPGP регулирует уровень катехоламинов, синтез тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы, а также ингибирует активность энкефалиназы, препятствуя ускоренному распаду энкефалинов. Иммуномодулирующее действие тетрапептида заключается в регуляции

экспрессии mRNA 34 генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов в селезенке мышей [44].

МЕНFPGP (*Met–Glu–His–Phe–Pro–Gly–Pro*, *Семакс*). Семакс — гептапептид молекулярной массы около 874 Да; аналог фрагмента АКТГ 4–10, лишенный гормональной активности, который входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечебного применения в качестве средства, оказывающего ноотропное, стимулирующее, нейрозащитное, антиоксидантное и антигипоксическое действие.

Интраназальное введение Семакса пациентам с БА способствовало улучшению общего клинического состояния по шкале GGI, когнитивного статуса по шкале MMSE, терапевтической динамики нарушений когнитивных функций по шкале ADAS-cog, а также повседневной активности по шкале IADL, что авторы объясняют способностью препарата регулировать активность ацетилхолиновой системы мозга [10].

В условиях ишемии головного мозга у крыс пептид *МЕНFPGP* проявлял нейропротекторные свойства посредством регуляции экспрессии мРНК генов фактора роста эндотелия сосудов *Vegf-a*, *Vegf-b*, *Vegf-c*, *Vegf-d*, *Pigf*, которые способствуют регенерации сосудистой сети, а также генов, ассоциированных с функционированием иммунных клеток [47]. В гиппокампе, фронтальной коре и сетчатке пептид *МЕНFPGP* увеличивал экспрессию мРНК генов нейротрофинов — фактора роста нервов (NGF) и нейротрофического фактора мозга (BDNF) [61]. Пептид *МЕНFPGP* нормализовывал экспрессию гена *c-Fos* и синтез кодируемого белка в гипоталамусе и медиальной перегородке головного мозга у крыс, предрасположенных к эмоциональному стрессу [63]. Следует отметить, что интраназальное введение пептида может приводить к раздражению слизистой оболочки носа [6].

WAGGDASGE (*Trp–Ala–Gly–Gly–Asp–Ala–Ser–Gly–Glu*, *DSIP*, *Дельтаран*). Нонапептид *Trp–Ala–Gly–Gly–Asp–Ala–Ser–Gly–Glu*, выделенный в 1974 г. швейцарской группой Swiss Schoenenberger-Monnier из венозной крови головного мозга кроликов, способствовал возникновению медленных дельта-волн активности мозга на ЭЭГ, за что получил название «Пептид дельта-сна» (delta-sleep inducing peptide, DSIP); в России известен как Дельтаран. Синтезированный DSIP, идентичный эндогенному пептиду, попадая в организм, восполняет запасы субстрата, который у крыс обнаруживается в шишковидной железе, гипоталамусе, перегородке, гиппокампе и других лимбиче-

ских областях мозга. DSIP имеет широкий спектр действия, которое заключается в регуляции активности моноаминоксидазы А и уровня серотонина в головном мозге, ингибировании гипофизарной секреции АКТГ и стресс-индуцированной секреции кортикостерона, уменьшении накопления продуктов ПОЛ, в стимуляции активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, миелопероксидазы и в накоплении антиоксидантов (в частности, восстановленного глутатиона) в тканях крыс при стабилизации клеточных мембран и стимуляции биосинтеза белков в тканях грызунов [53].

Показана эффективность Дельтарана при лечении последствий детского церебрального паралича, эпилепсии, черепно-мозговой травмы, дисциркуляторной энцефалопатии, мигрени без ауры [12]. Приведенные наблюдения позволяют предположить возможное положительное влияние DSIP на состояние антиоксидантной системы у пациентов с БА, однако не стоит забывать о наличии побочных эффектов.

Заключение

На протяжении десятилетий пептид Аβ был основной мишенью для лечения болезни Альцгеймера, но в клинических исследованиях такой подход оказался малоэффективным. Более того, пептид Аβ присутствует во многих тканях за пределами мозга, включая кровеносные сосуды, кожу, подкожные ткани, кишечник и мышцы [57], что, вероятно, обуславливает наличие побочных эффектов при таргетной терапии амилоидоза. В современных исследованиях все большее внимание уделяется «неамилоидным» звеньям патогенеза болезни Альцгеймера, включая нейровоспаление, дисфункцию синапсов, нейроваскулярную патологию, митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс, нарушение метаболизма липидов и глюкозы, циркадных ритмов, нейрогенеза.

Современные лекарственные препараты, одобренные организацией FDA для лечения болезни Альцгеймера (мемантин, ривастигмин, галантамин, донепезил), не позволяют существенно замедлить прогрессирование заболевания и обладают побочными эффектами [58]. Следовательно, терапевтическая стратегия таргетного воздействия на одиночную молекулярную мишень, вероятно, недостаточна для борьбы с мультифакторным патогенезом болезни Альцгеймера [55].

Имеются данные о полифармакологическом подходе, который включает использование фарма-

цветических агентов, действующих на несколько мишеней, что представляется более подходящим для коррекции болезни Альцгеймера [21]. Короткие пептиды обладают широким спектром действия, что может позволить одновременно нацеливаться на разные патогенетические аспекты развития данной патологии. В связи с этим, представляется крайне целесообразным проведение исследований, направленных на комплексную коррекцию болезни Альцгеймера с помощью коротких пептидов. Вероятно, новый взгляд на терапию такого заболевания позволит приблизиться к решению более чем столетней проблемы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Амелин А.В., Илюхина А.Ю., Шмонин А.А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр. 2011. Т. 111, № 10. С. 44–46.
2. Башкирева А.С., Артамонова В.Г. Пептидергическая коррекция невротических состояний у водителей грузового автотранспорта // Успехи геронтол. 2012. Т. 25, № 4. С. 718–728.
3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. № 2. С. 8–15.
4. Козина Л.С., Арутюнян А.В., Стволинский С.Л., Хавинсон В.Х. Оценка биологической активности регуляторных пептидов в модельных экспериментах in vitro // Успехи геронтол. 2008. Т. 21, № 1. С. 68–73.
5. Кузнецова Т.Г., Голубева И.Ю., Трофимова С.В. и др. Влияние трипептида Пинеалона на реабилитацию когнитивных функций в процессе старения на примере макак резусов (Macaca Mulatta) // Вестн. Московского ун-та. Антропология. 2019. № 1. С. 62–73.
6. Левицкая Н.Г., Виленский Д.А., Себенцова Е.А. и др. Влияние Семакса на эмоциональное состояние в норме и на фоне действия холецистокинина-тетрапептида // Изв. РАН (серия «Биологическая»). 2010. № 2. С. 231–237.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). М., 2006.
8. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И. Эффективность препарата «Ноопепт» при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением бета-амилоида 25.35 в базальные ядра мейнерта крыс) // Бюл. exper. биол. 2008. Т. 146, № 7. С. 84–88.
9. Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Деревягин В.И. и др. Действие «селанка» на спонтанную синаптическую активность пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа крыс // Бюлл. exper. биол. и мед. 2016. Т. 162, № 11. С. 589–592.
10. Селезнева Н.Д., Соколова О.Н., Андреева Л.А. Средство и способ профилактики и лечения пациентов с болезнью Альцгеймера: Патент RU 2384343, 2008.
11. Сибаров Д.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. и др. Влияние пептидов эпифиза на спонтанную электрическую активность пианеалоцитов крыс // Докл. АН. 2002. Т. 385, № 4. С. 568–570.
12. Сидорова С.А., Ласков В.Б., Бобынцев И.И. Исследование нейропротективной активности дельтарана и эффективности сопряженной многоканальной электростимуляции в восстановительном периоде ишемического инсульта // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2011. № 1. С. 89–95.
13. Ткаченко Т.Б. Нарушения микроциркуляции пародонта при гингивитах и пародонтитах легкой степени и их фармакологическая коррекция: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1999.
14. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Кветной И.М. и др. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинеалоцитов // Бюл. exper. биол. 2012. Т. 153, № 2. С. 223–226.
15. Хавинсон В.Х., Умнов Р.С., Линькова Н.С., Арутюнян А.В. Молекулярно-клеточные механизмы пептидергической регуляции функций мозга. М.: Наука, 2018.
16. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее // Клин. мед. 2020. Т. 98, № 3. С. 165–177.
17. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Умнов Р.С. Пептид KED: Молекулярно-генетические аспекты регуляции нейрогенеза при болезни Альцгеймера // Бюл. exper. биол. и мед. 2021. Т. 171, № 2. С. 150–154.
18. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные герпротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2014.
19. Чалисова Н.И., Зачепило Т.Г., Камышев Н.Г., Лопатина Н.Г. Влияние трипептида Lys–Glu–Asp на физиологическую активность клеток нейроиммуноэндокринной системы // Клет. техн. биол. мед. 2012. № 2. С. 98–101.
20. Шабанов П.Д., Вислобоков А.И. Нейропротекторное действие кортексина и кортагена // Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной тер. 2013. Т. 11, № 2. С. 17–25.
21. Albertini C., Salerno A., De Sena Murteira Pinheiro P., Bolognesi M.L. From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer's disease polypharmacology // Med. Res. Rev. 2021. Vol. 41, № 5. P. 2606–2633.
22. Alkam T., Nitta A., Furukawa-Hibi Y. et al. Oral supplementation with Leu–Ile, a hydrophobic dipeptide, prevents the impairment of memory induced by amyloid beta in mice via restraining the hyperphosphorylation of extracellular signal-regulated kinase // Behav. Brain Res. 2011. Vol. 210, № 2. P. 184–190.
23. Alvarez X.A., Lombardi V.R.M., Fernandez-Novoa L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 281–292.
24. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // Int. J. clin. exp. Med. 2012. Vol. 5, № 2. P. 179–185.
25. Bashun N.Z., Doroshenko E.M., Raduta E.F. et al. The effect of the glycyl-proline dipeptide on the metabolism of neuroactive amino acids and indices of energy turnover in the neocortex of rats after experimental brain ischemia // Neurochem. J. 2013. Vol. 7, № 1. P. 39–44.
26. Baskys A., Wojtowicz J.M. Effects of brain tissue hydrolysate on synaptic transmission in the hippocampus // Pharmacol. Biochem. Behav. 1994. Vol. 49, № 4. P. 1105–1107.
27. Betschel S.D., Warrington R.J., Schellenberg R. Clinical Experience with Octagam® 10 %, a solvent detergent virus inactivated intravenous immunoglobulin: a Canadian retrospective review of utilization // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2016. Vol. 12, № 32. P. 12–32.
28. Breijyeh Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment // Molecules. 2020. Vol. 25, № 24. Article ID 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
29. Calderón Guzmán D., Brizuela N. O., Ortiz Herrera M. et al. Effect of cerebrolysin on dopaminergic neurodegeneration of rat with oxidative stress induced by 3-nitropropionic acid // Acta Pharm. 2016. Vol. 66, № 3. P. 443–448.
30. Cronin T., Arshad Q., Seemungal B.M. Vestibular deficits in neurodegenerative disorders: balance, dizziness, and spatial disorientation // Front. Neurol. 2017. Vol. 8, № 538. Article ID 538. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00538>.
31. Cui S., Chen N., Yang M. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 2019,

- № 11. Article ID CD008900. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008900>
32. *Cummings J.* Anti-amyloid monoclonal antibodies are transformative treatments that redefine Alzheimer's disease therapeutics // *Drugs*. 2023. № 83. P. 569–576.
33. *Endres K., Fahrenholz F., Lotz J. et al.* Increased CSF APPs- α levels in patients with Alzheimer disease treated with acitretin // *Neurology*. 2014. Vol. 83, № 21. P. 1930–1935.
34. *Filatova E., Kasian A., Kolomin T. et al.* GABA, selank, and olanzapine affect the expression of genes involved in GABAergic neurotransmission in IMR-32 cells // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8, № 89. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00089>
35. *Gao Y., Tan L., Yu J.T., Tan L.* Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies // *Curr. Alzheimer Res.* 2018. Vol. 15, № 3. P. 283–300.
36. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000186318-BACE1> (дата обращения 16.03.2023).
37. *Khavinson V. Kh., Goncharova N., Lapin B.* Synthetic tetrapeptide epitope restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // *Neuroendocr. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 251–254.
38. *Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al.* Pineal increases cell viability by suppression of free radical levels and activating proliferative processes // *Rejuvenat. Res.* 2011. Vol. 14, № 5. P. 535–541.
39. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
40. *Khavinson V. Kh., Pronyaeva V.E., Linkova N.S. et al.* Molecular-Physiological Aspects of Peptide Regulation of the Function of the Retina in Retinitis Pigmentosa // *Hum. Physiol.* 2014. Vol. 40, № 1. P. 153–158.
41. *Khavinson V., Ilna A., Kraskovskaya N. et al.* Neuroprotective effects of tripeptides — epigenetic regulators in mouse model of Alzheimer's disease // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 6, № 14. Article ID 515. <https://doi.org/10.3390/ph14060515>
42. *Khavinson V.K., Popovich I.G., Linkova N.S. et al.* Peptide Regulation of Gene Expression: A Systematic Review // *Molecules*. 2021. Vol. 22, № 26. Article ID 7053. <https://doi.org/10.3390/molecules26227053>
43. *Kolik L.G., Nadorova A.V., Antipova T.A. et al.* Peptide Analogue of Tuftsin, Protects Against Ethanol-Induced Memory Impairment by Regulating of BDNF Content in the Hippocampus and Prefrontal Cortex in Rats // *Bull. exp. biol. Med.* 2019. Vol. 167, № 5. P. 581–585.
44. *Kolomin T.A., Shadrina M.I., Slominskiĭ P.A. et al.* Changes in expression of the genes for chemokines, cytokines, and their receptors in response to selank and its fragments // *Genetika*. 2011. Vol. 47, № 5. P. 711–714.
45. *Kraskovskaya N.A., Kukanova E.O., Lin'kova N.S. et al.* Tripeptides restore the number of neuronal spines under conditions of in vitro modeled Alzheimer's disease // *Cell Technol. Biol. Med.* 2017. № 2. P. 550–553.
46. *Lacosta A.M., Pascual-Lucas M., Pesini P. et al.* Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial // *Alzheimers Res Ther.* 2018. № 10. P. 1–12.
47. *Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Povarova O.V. et al.* The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis // *BMC Genom.* 2014. № 15. Article ID 228. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-228>
48. *Morozov V.G., Khavinson V. Kh.* Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // *Int. J. Immunopharmacol.* 1997. Vol. 19, № 9/10. P. 501–505.
49. *Nitta A., Nishioka H., Fukumitsu H. et al.* Hydrophobic dipeptide Leu-Ile protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis // *J. Neurosci. Res.* 2004. № 78. P. 250–258.
50. *Niwa M., Nitta A., Yamada Y. et al.* An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization // *Biol. Psychiat.* 2007. № 61. P. 890–901.
51. *Ostrovskaya R.U., Vakhitova Iu.V., Salimgareeva M. Kh. et al.* On the mechanism of noopept action: decrease in activity of stress-induced kinases and increase in expression of neurotrophins // *Eksp. klin. Farmakol.* 2010. Vol. 73, № 12. P. 2–5.
52. *Piaceri I., Nacmias B., Sorbi S.* Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease // *Front Biosci. (Elite Ed)*. 2013. Vol. 5, № 1. P. 167–177.
53. *Popovich I.G., Voitenkov B.O., Anisimov V.N. et al.* Effect of delta-sleep inducing peptide-containing preparation Deltaran on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // *Mech. Ageing Dev.* 2003. Vol. 124, № 6. P. 721–731.
54. *Qiu R., Liu R., Wills A.M. et al.* PF-06648671—A novel gamma secretase modulator: safety, tolerability, pharmacokinetics, and effects on plasma amyloid- β levels following single oral ascending doses in healthy volunteers // *Alzheimer's Dement.* 2016. Vol. 12, № 7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.1213>
55. *Ramsay R.R., Popovic-Nikolic M.R., Nikolic K. et al.* A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases // *Clin. Transl. Med.* 2018. Vol. 7, № 1. P. 3.
56. *Rockenstein E., Torrance M., Mante M. et al.* Cerebrolysin decreases amyloid- β production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J. Neurosci. Res.* 2006. Vol. 83, № 7. P. 1252–1261.
57. *Rohrer A.E., Esh C.L., Kokjohn T.A. et al.* Amyloid β peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease // *Alzheimer's Dement.* 2009. Vol. 5, № 1. P. 18–29.
58. *Santaguida P.S., Raina P., Booker L. et al.* Pharmacological treatment of dementia // *Evid. Rep. Technol. Ass. (Summ)*. 2004. № 97. P. 1–16.
59. *Scheltens P., Hallikainen M., Grimmer T. et al.* Safety, tolerability and efficacy of the glutaminyl cyclase inhibitor PQ912 in Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a study // *Alzheimer's Res. Ther.* 2018. Vol. 10, № 1. P. 107.
60. *Schneider L.S., Laudon M., Nir T. et al.* Polymorphism Cluster at the 2q12 locus May Predict Response to Piromelatine in Patients with Mild Alzheimer's Disease // *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2022. Vol. 9, № 2. P. 247–254.
61. *Shadrina M., Kolomin T., Agapova T. et al.* Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action // *J. molec. Neurosci.* 2010. № 41. P. 30–35
62. *Sultzer D.L., Lim A.C., Gordon H.L. et al.* Cholinergic receptor binding in unimpaired older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease dementia // *Alzheimer's Res. Ther.* 2022. Vol. 1, № 14. Article ID 25. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00954-w>
63. *Umriukhin P.E., Koplík E.V., Grivennikov I.A. et al.* Gene c-Fos expression in brain of rats resistant and predisposed to emotional stress after intraperitoneal injection of the ACTH(4–10) analog-semax // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I.P. Pavlov.* 2001. № 51. P. 220–227.
64. *Winblad B., Graf A., Riviere M.E. et al.* Active immunotherapy options for Alzheimer's disease // *Alzheimer's Res. Ther.* 2014. Vol. 1, № 6. Article ID 7. <https://doi.org/10.1186/alzrt237>
65. *Xiong H., Baskys A., Wojtowicz J.M.* Brain-derived peptides inhibit synaptic transmission via presynaptic GABA β receptors in CA1 area of rat hippocampal slices // *Brain. Res.* 1996. Vol. 737, № 1–2. P. 188–194.

Поступила в редакцию 11.10.2023
После доработки 23.10.2023
Принята к публикации 31.10.2023

A.R. Ilina¹, I.G. Popovich^{1,2}, G.A. Ryzhak¹, V.Kh. Khavinson^{1,3}

PROSPECTS FOR USE OF SHORT PEPTIDES IN PHARMACOTHERAPEUTIC CORRECTION OF ALZHEIMER'S DISEASE

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, e-mail: ilinaanastasiar@gmail.com; ² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St.Petersburg 197758; ³ I.P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Makarova emb., St. Petersburg 199034

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder, characterized by progressive cognitive decline. This review discusses current therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease, their limitations, and potential prospects. The feasibility of comprehensive approach for AD therapy is considered in contrast to the classical method in the development of therapeutic strategy. *Leu-Ile*, *Glu-Trp*, *Lys-Glu*, *Gly-Pro*, *Glu-Asp-Arg*, *Lys-Glu-Asp*, *Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro* short peptides are described as multitarget agents with a wide range of activity.

Key words: *neuroprotection, Alzheimer's disease, dementia, peptides*

И.А. Соловьёв

НОВЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДСЧЕТУ МУЛЬТИОМИКСНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ЧЕЛОВЕКА

Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, 167001, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55,
e-mail: i@ilyasolovev.ru

В работе дан обзор существующих исследований, использующих мультиомиксные интегративные подходы при подсчете биологического возраста человека. Проведен анализ наиболее распространенных вариантов интеграции метиломного, транскриптомного, протеомного, микробиомного и метаболомного блоков данных. Выделены: 1) конкатенация (машинное обучение), при которой разрабатываются модели с использованием объединенной матрицы данных, формируемые путем слияния нескольких наборов омиксных данных; 2) подходы на основе объединенных моделей, в рамках которых создается несколько промежуточных подмоделей для различных омиксных данных, чтобы затем построить окончательную интегральную модель; 3) методы преобразования (искусственным интеллектом), которые сначала трансформируют каждый из наборов единичных омиксных данных в сводные графики или матрицы, а затем объединяют их все в один график перед построением интегральной комплексной модели. Мультиомиксные подходы едва ли найдут применение в антивозрастной персонализированной медицине, но, вероятно, углубят и расширят понимание биологических часов старения.

Ключевые слова: мультиомиксные подходы, биологический возраст, биоинформатика, старение, машинное обучение

Биологическое старение — это сложный и многофакторный процесс, и маловероятно, что один тип биологических данных может количественно оценить все аспекты старения адекватно. Во множестве исследований отмечено выраженное отсутствие согласованности между различными подходами к количественной оценке биологического возраста. Это позволяет предположить, что разные биологические часы могут измерять разные аспекты старения [3, 15, 20]. Данное утверждение привело к появлению гипотезы о том, что часы, составленные из оценок нескольких типов данных, могут точнее показывать биологический возраст и определять траектории старения, чем отдельные наборы данных одной модальности. Настоящая работа

представляет собою концептуальное продолжение исследования мультиомиксных подходов I. Solovev и соавт. [18], поскольку в 2019 г., когда обзор готовился к публикации, еще не были обнародованы первые подлинно мультиомиксные часы старения.

Цель работы — обзор передовых методов подсчета биологического возраста по мультиомиксным постгеномным данным.

Ключевые мультиомиксные исследования биологического возраста человека

В настоящем разделе концептуального обзора представлены те немногочисленные работы, которые можно считать образцами применения мультиомиксного подхода к оценке биологического возраста человека.

В недавнем продольном исследовании J.C. Earls и соавт. [7] провели глубокое фенотипирование 3 558 человек, которое включало метаболомику, протеомику, геномику и клинические показатели [7]. Наиболее тесно связанной с биологическим возрастом переменной был уровень белка в плазме как показатель метаболического здоровья, воспаления и накопления токсинов. Связь этих биомаркеров с биологическим возрастом была специфична по половой принадлежности. Примечательно, что данный мультиомиксный подход был чувствителен к изменениям образа жизни: биологическое омоложение было обнаружено у лиц, принимавших участие в оздоровительной программе, включавшей обучение здоровому образу жизни (физическим упражнениям, правильному питанию, управлению стрессом и контролю сна) [7, 24]. Еще одно недавнее мультиомиксное исследование биологического возраста, проведенное S. Ahadi и соавт. [1], отслеживало 106 здоровых людей в течение 4 лет (лонгитудные биологические часы второго поколения). Глубокое фенотипирование, включая протеомику, метаболомику, транскриптомику и микробиомику,

выявило, что каждый человек имеет определенный молекулярный «образ» старения, который авторы назвали «возрастным типом». Возрастные типы можно разделить на четыре категории: дисфункция печени, дисфункция почек, метаболический и воспалительный тип, а также иммуностарение. Межиндивидуальная изменчивость была обнаружена в относительно молодом возрасте; это предполагает, что в некоторых случаях сложно создать глобальную оценку процесса старения. Однако категоризация по возрастным типам способна обеспечить молекулярную оценку качества старения человека, что может быть полезным для мониторинга и вмешательства в процесс старения. Потребуется, вероятно, долгосрочное наблюдение за когортой, чтобы определить, смогут ли «возрастные типы» предсказать изменения в функционировании органов и систем с течением времени [1].

Q. Chen и соавт. [5] разработали надежный, прогнозируемый фенотип биологического старения (EMRAge), используя общие клинические лабораторные измерения примерно 30 тыс. человек из MGB-Biobank. Данный фенотип уравнивает клинические биомаркеры с общим риском смертности и может быть широко воспроизведен на других популяциях. Авторы применили регрессию эластичной сети для моделирования EMRAge с метилированием ДНК (DNAm) и множественными омиками, создав модели DNAmEMRAge и OMICmAge соответственно. Оба комплексных биомаркера продемонстрировали сильную связь с хроническими заболеваниями и смертностью, которая превосходит текущие биомаркеры в обследуемой (MGB-ABC, $n=3\ 451$) и проверочной (TruDiagnostic, $n=12\ 666$) когортах. Благодаря использованию прокси-эпигенетических биомаркеров, OMICmAge обладает уникальным преимуществом, заключающимся в расширении пространства прогнозного поиска, включающем эпигеномные, протеомные, метаболомные и клинические данные. При этом OMICmAge способен фильтровать данные особым образом, предоставляя возможности для выявления клинически значимых взаимосвязей, характерных для процесса старения [5].

Многомерную модель здоровья человека создали A. Zimmer и соавт. [23], объединив анкеты о состоянии здоровья с продольными мультиомиксными данными. Авторы определили на основании клинических данных четыре архетипа (состояния здоровья) в обследуемой популяции. Эти архетипы впоследствии были обогащены данными омикс-

ных исследований для дальнейшей характеристики. Используя лонгитудные данные человека, авторы обнаружили, что движение во времени и пространстве многомерной гипергеометрической модели может: 1) обнаружить молекулярные «переходы» от молодости к старению; 2) определить «переходы» от здоровья к болезни; 3) выявить аномальные состояния здоровья, не классифицируемые как заболевания [23].

Завершает обзор работа J. Li и соавт. [9], в которой обследовали группу из 113 здоровых женщин-добровольцев 20–66 лет, проживающих в городах на юге Китая. Когорта приняла участие в комплексном физическом обследовании, ответила на вопросы анкеты и прошла сбор образцов крови и кала для мультиомиксного профилирования. В список ключевых омик были включены транскриптом, протеом, метаболом, микробиом и клинические лабораторные показатели. В результате анализа были определены четыре модальности старения, каждая из которых связана с различными биологическими функциями, а именно с хроническим воспалением, метаболизмом липидов, гормональной регуляцией и состоянием тканей, что в значительной степени перекликается с подходом S. Ahadi и соавт. [1]. В упомянутых путях наблюдали волны изменений, достигающие пика примерно на 3-м и 5-м десятилетиях жизни женщин. В целях определения генетических и экологических факторов, особенностей образа жизни, которые могут влиять на темпы старения, анализу были подвергнуты полученные из анкеты данные о пищевых привычках, образе жизни, симптомах репродуктивного старения и самооценке состояния здоровья.

Работа J. Li и соавт. [9] представляет собой одно из первых глубоко валидированных мультиомиксными методами исследований экспозома. Результаты J. Li и соавт. [9] демонстрируют, что варианты различных оценок биологического возраста положительно коррелируют с клинической выраженностью приливов и симптомов репродуктивного старения и находятся в обратной зависимости со здоровым питанием, включающим фрукты и зерновые. Скорость иммуностарения у испытуемых отрицательно коррелировала с частотой употребления чая [9]. Скорость старения нервных и мышечных протеомов была положительно связана с болью в теле. Многослойные функции, использованные в исследовании, демонстрируют различные волны изменений с возрастом. Описанный подход выявил пики дифференциально представленных особенностей на траектории старения, хотя

волновые модели различались в зависимости от модальностей данных, два гребня сформировались лишь в возрасте 30 и 50 лет [9]. Оба пика характеризуются относительными и абсолютными изменениями. Это указывает на то, что женщины стареют по-разному в разном возрасте. Выявленные пики совпадают с временными точками, разделяющими добровольцев на две группы по типу истории родов и статусу менопаузы. В 30 лет преобладают изменения метаболизма липидов и эндокринной регуляции, в то время как в 50 лет женщина сталкивается лишь с климактерическими изменениями.

Поскольку уровень гормонов и кровообращения тесно связан со старением женщин, в исследовании была поставлена задача — может ли заместительная гормональная терапия (ЗГТ) смягчить изменения. Подгруппа из 24 человек, проходящих ЗГТ, характеризовалась более надежным поддержанием пула Т-клеток и меньшей выраженностью иммуностарения. Это позволяет предположить, что ЗГТ в некоторой степени замедляет старение у женщин. Состав кишечной микробиоты, по-видимому, не коррелировал с возрастом. Обилие *Paraburkholderia fungorum* в образцах экскрементов коррелировало с возрастом, тогда как *Ruminococcus bicirculans*, играющий роль в деградации целлюлозы и ксилана, находился в обратной зависимости [9].

Результаты всех перечисленных исследований [1, 5, 7, 9, 23, 24] (таблица) согласуются с существующими знаниями о биомаркерах старения. И хотя авторы работ предполагают, что моделирование нескольких омиксных блоков данных может предсказать возраст, верно и обратное: возраст человека может быть хорошим предиктором нескольких омиксных блоков данных. Данный вывод, с некоторыми допущениями, позволит компьютерным фармакологам превентивно воздействовать на постгеномном уровне соответствующими комбинациями препаратов не только на эндофенотипы заболеваний, но и старения, однако уже как на мультиомиксный многомерный динамический профиль (сложный эндофенотип), а не совокупность патофизиологических процессов.

Статистические подходы к вычислению мультиомиксного биологического возраста и перспективы применения различных методов

Со статистической точки зрения существует несколько подходов к интеграции данных мультиомиксных исследований: 1) конкатенация [19], при которой разрабатываются модели с использованием

Обзор моделей машинного обучения и алгоритмов обработки мультиомиксных данных, используемых при подсчете биологического возраста на практике

Модель	Тренировочная/тестовая выборка	Качество модели	Датасеты для обучения (омиксные+ные)	Алгоритмы и статистический подход	Популяция	Библиографическая ссылка
J.C. Earls и соавт. (PD3 Clouds)	2 717/848	Конкордантность ΔAge по r Пирсона (0,25–0,27); точность: ±6,4 года в среднем, по метаболиту и протеому ±2 года	Метаболом, протеом, геном и клинические показатели	ΔAge, анализ главных компонент, Klemaga — Doubal-алгоритм	3 558	[7]
S. Ahadi и соавт.	31/46	Частота ложного обнаружения: FDR<0,2; точность ±3 года	Метаболом, протеом, транскриптом мононуклеаров периферической крови, клинические показатели, 16S рРНК метабеном	Rpsort, линейная регрессия, анализ обогащения, матрицы данных	55	[1]
Q. Shen и соавт. (DNAmEMRAge и OMICmAge)	3 451/12 666	Конкордантность DNAmEMRAge: R ² =0,82 N=2,762, p<2,2e-16; OMICmAge: R ² =0,84, p<2,2e-16	Эпигеномные, протеомные, метаболомные и клинические данные	Регрессия эластичной сети	30 000 (MGB-Biobank)	[5]
A. Zimmer и соавт. (мультиомиксное глубокое фенотипирование)	Не использовалось машинное обучение	Евклидово расстояние между архетипами оценивали с погрешностью в ±2,6 года для здоровых людей и 2,8 года для людей с заболеваниями	Геномика, протеомика, метаболомика, микробиомика, метабеномика, клинические данные, опросники	PaTTI (MATLAB), анализ обогащения, MOFA, гипергеометрический анализ	3,558	[23]

объединенной матрицы данных, формируемые путем объединения нескольких наборов данных омиксных исследований; 2) подходы на основе моделей, в рамках которых создается несколько промежуточных подмоделей для различных модальностей омиксных данных [19], чтобы затем построить окончательную интегральную модель из различных промежуточных подмоделей; 3) методы преобразования, которые сначала трансформируют каждый из наборов данных единичных омик в сводные графики или матрицы, а затем объединяют их все в один график перед построением интегральной комплексной модели [17, 22].

Конкатенация и глубокое машинное обучение как методика подсчета комплексного мультиомиксного биологического возраста

Подходы конкатенации, такие как глубокие нейронные сети или факторный анализ «Multi-Omics» [2], не требуют какой-либо предварительной обработки данных и могут выбирать отличительные признаки каждого фенотипа, однако в целом они не учитывают уникальное распределение каждой модальности данных, что является их главным недостатком. Подходы, основанные на моделях XGBoost [10] и PINS+ [11], облегчают понимание взаимодействий различных омиков фенотипа, но не эффективны, если показатели чрезвычайно гетерогенны, что чаще всего характерно для клинических наборов данных.

Наконец, преобразовательные стратегии позволяют комбинировать широкий спектр омик и отображать отношения между различными образцами, что является их преимуществом перед остальными подходами. К этим методам относятся MOGONET [21] и NEMO [13], и их обычно сложнее реализовать, поскольку упоминаемые здесь подходы требуют более масштабных вычислений (и, соответственно, вычислительных мощностей), чем другие модели. Кроме того, преобразование данных само по себе может оказаться сложной задачей.

Каждый из этих типов интеграции может быть контролируемым (подбор модели с размеченными обучающими данными и последующее использование ее для прогнозирования) или неконтролируемым (нахождение основных закономерностей в немаркированных данных с использованием переменных входных признаков), что особенно полезно для идентификации кластеров в данных. Работа P.S. Reel и соавт. [14] является обширным обзором доступных инструментов машинного обучения

для мультиомиксного анализа в любой области. Множество доступных инструментов лишь осложняет исследователю выбор правильного метода. Часто остается необходимость практически оценить несколько стратегий, поскольку универсализированных решений задачи вычисления биологического возраста по мультиомиксным данным пока не найдено [6, 7].

Заключение

Многомерные мультиомиксные модели сложны как для создания, так и для понимания клиницистами без специальных биоинформатических знаний. Маловероятно, что эта группа методов найдет практическое применение в клинических условиях. Однако результаты глубокого фенотипирования в поисковых исследованиях нормы и патологии могут ускорить открытие новейших репрезентативных биомаркеров старения и здоровья организма, а также создание специализированных часов старения для каждой функциональной системы организма и диагностических инструментов на базе искусственного интеллекта-интерпретатора мультиомиксных данных [4, 16]. Биологические часы старения на данный момент уже сконструированы с использованием мультиомиксного подхода для всех тканей организма человека [12]. К настоящему моменту также доступна наиболее полная база данных мультиомиксных лонгитудных исследований старения и долголетия HALL, которая содержит практически все значимые наборы данных, способные лечь в основу новых методов подсчета биологического возраста [8].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ahadi S., Zhou W., Schüssler-Fiorenza Rose S. M. et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling // *Nature Med.* 2020. Vol. 26, № 1. P. 83–90.
2. Argelaguet R., Velten B., Arndt D. et al. Multi-Omics Factor Analysis — a framework for unsupervised integration of multi-omics data sets // *Molec. Systems Biol.* 2018. Vol. 14, № 6. P. e8124.
3. Belsky D.W., Moffitt T.E., Cohen A.A. et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? // *Amer. J. Epidemiol.* 2018. Vol. 187, № 6. P. 1220–1230.
4. Chen C., Wang J., Pan D. et al. Applications of multi-omics analysis in human diseases // *Med. Comm.* 2023. Vol. 4, № 4. P. e315.
5. Chen Q., Dwaraka V.B., Carreras-Gallo N. et al. OMICmAge: An integrative multi-omics approach to quantify biological age with electronic medical records // *bioRxiv*. 2023. Vol. 2023. P. 1–40. <https://doi.org/10.1101/2023.10.16.562114>
6. Clark C., Rabl M., Dayon L. et al. The promise of multi-omics approaches to discover biological alterations with clinical relevance in Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci.* 2022. Vol. 14. P. 1065904.
7. Earls J. C., Rappaport N., Heath L. et al. Multi-omic biological age estimation and its correlation with wellness and disease

- phenotypes: a longitudinal study of 3,558 individuals // *J. Geront. Ser. A.* 2019. Vol. 74. Suppl. 1. P. S52–S60.
8. Li H., Wu S., Li J. et al. HALL: a comprehensive database for human aging and longevity studies // *Nucl. Acids Res.* 2024. Vol. 52. P. D1.C.D909–D918.
 9. Li J., Xiong M., Fu X.H. et al. Determining a multimodal aging clock in a cohort of Chinese women // *Med.* 2023. Vol. 4, № 11. P. 825–848.
 10. Ma B., Meng F., Yan G. et al. Diagnostic classification of cancers using extreme gradient boosting algorithm and multi-omics data // *Computers Biol. Med.* 2020. Vol. 121. P. 103761.
 11. Nguyen H., Shrestha S., Draghici S. et al. PINSPPlus: a tool for tumor subtype discovery in integrated genomic data // *Bioinformatics.* 2019. Vol. 35, № 16. P. 2843–2846.
 12. Nie C., Li Y., Li R. et al. Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study // *Cell Rep.* 2022. Vol. 38, № 10. P. 110459.
 13. Rappoport N., Shamir R. NEMO: cancer subtyping by integration of partial multi-omic data // *Bioinformatics.* 2019. Vol. 35, № 18. P. 3348–3356.
 14. Reel P. S., Reel S., Pearson E. et al. Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: A review // *Biotechnol. Adv.* 2021. Vol. 49. P. 107739.
 15. Robinson O., Chadeau Hyam M., Karaman I. et al. Determinants of accelerated metabolomic and epigenetic aging in a UK cohort // *Aging Cell.* 2020. Vol. 19, № 6. P. e13149.
 16. Sekar A., Krishnasamy G. Integrating Machine Learning Strategies with Multiomics to Augment Prognosis of Chronic Diseases // In: *Bioinformatics and Computational Biology.* Ed. by T.R. Singh, H. Saini, M.C. Junior. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2024. P. 87–97.
 17. Sokač M., Kjær A., Dyrskjøt L. et al. Spatial transformation of multi-omics data unlocks novel insights into cancer biology // *Elife.* 2023. Vol. 12. P. RP87133.
 18. Solovev I., Shaposhnikov M., Moskalev A. Multi-omics approaches to human biological age estimation // *Mech. Ageing Devel.* 2020. Vol. 185. P. 111192.
 19. Subramanian I., Verma S., Kumar S. et al. Multi-omics data integration, interpretation, and its application // *Bioinform. Biol. Insights.* 2020. Vol. 14. P. 1177932219899051.
 20. Vetter V.M., Kalies C.H., Sommerer Y. et al. Relationship between 5 epigenetic clocks, telomere length, and functional capacity assessed in older adults: cross-sectional and longitudinal analyses // *J. Geront. Ser. A.* 2022. Vol. 77, № 9. P. 1724–1733.
 21. Wang T., Shao W., Huang Z. et al. MOGONET integrates multi-omics data using graph convolutional networks allowing patient classification and biomarker identification // *Nature Communicat.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 3445.
 22. Wang X., Duan M., Li J. et al. MarsGT: Multi-omics analysis for rare population inference using single-cell graph transformer // *Nature Communicat.* 2024. Vol. 15, № 1. P. 338.
 23. Zimmer A., Korem Y., Rappoport N. et al. The geometry of clinical labs and wellness states from deeply phenotyped humans // *Nature Communicat.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 3578.
 24. Zubair N., Conomos M. P., Hood L. et al. Genetic predisposition impacts clinical changes in a lifestyle coaching program // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 6805.

Поступила в редакцию 23.01.2024

После доработки 22.03.2024

Принята к публикации 25.03.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 21–25

I.A. Solovev

NOVEL INTEGRATIVE MULTI-OMICS STRATEGIES OF HUMAN'S BIOLOGICAL AGE COMPUTATION

Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, 55 Oktyabrsky pr., Syktyvkar 167001,
e-mail: i@ilyasolovev.ru

Multi-omics methods for analysing postgenomic data have become firmly established in the tools of molecular gerontology only in recent years, since previously there were no comprehensive integrative approaches adequate to the task of calculating biological age. This paper provides an overview of existing papers on multi-omics integrative approaches in calculating the biological age of a human. An analysis of the most common options for integrating methylomic, transcriptomic, proteomic, microbiomic and metabolomic datasets was carried out. We defined (1) concatenation (machine learning), in which models are developed using a concatenated data matrix, formed by combining multiple omics data sets; (2) fusion model approaches that create multiple intermediate submodels for different omics data to then build a final integrated model from the various intermediate submodels; and (3) transformation methods (via artificial intelligence) that first transform each of the single omics data sets into core plots or matrices, and then combine them all into one graph before building an integral complex model. It is unlikely that multi-omics approaches will find application in anti-aging personalized medicine, but they will undoubtedly deepen and expand the understanding of the fundamental processes standing behind the phenomenon of the biological aging clocks.

Key words: multi-omics approaches, biological age, bioinformatics, aging, machine learning

Е.С. Лаптева, А.Л. Арьев

ТАРГЕТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНСТРУМЕНТОВ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ В КАРДИОЛОГИИ. ЧАСТЬ I (обзор литературы)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности им. Э.С. Пушкиной, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: les67@mail.ru

Цель представленного обзора — демонстрация важности комплексного гериатрического обследования в кардиологии, включая гериатрические аспекты ведения данного контингента больных. До настоящего времени в РФ полностью отсутствует гериатрический подход к ведению пациентов кардиологического профиля, что предусматривает рассмотрение международного опыта по данному вопросу. Курация пациентов пожилого и старческого возраста осложняется наличием гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний, ведущих к ухудшению качества жизни, повторным госпитализациям, инвалидизации и риску смерти. Ведущим гериатрическим синдромом для врача-гериатра является старческая астения и множественная сопутствующая полиморбидная патология. Пациента, попадающего в стационар по неотложному состоянию, имеющего в анамнезе сердечно-сосудистую коморбидную патологию, в первую очередь рассматривают как пациента с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, опуская значение риска неблагоприятных исходов, включающее потерю независимости и нарушение функционального статуса. Данный обзор показывает важность определения старческой астении вне кабинета гериатра, обосновывая необходимость повышения квалификации врачей-кардиологов по гериатрии.

Ключевые слова: комплексная гериатрическая оценка, синдром старческой астении, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

В качестве материалов были использованы лонгитудные, многоцентровые, популяционные исследования по применению комплексного гериатрического обследования (КГО) в кардиологической практике. Были проанализированы результаты исследований различных авторов, проведен отбор наиболее информативных инструментов КГО с точки зрения доказательной медицины.

Комплексное гериатрическое обследование в кардиологии

В кардиологии все чаще анонсируют узкоспециализированный гериатрический подход и необ-

ходимость в рамках своей специализации проведения КГО. В книге «Кардиологическая помощь пожилым людям. Время для новой парадигмы», опубликованной в журнале Американского кардиологического колледжа, констатируют, что гериатры для повышения качества жизни пациентов, страдающих кардиологической патологией, помогают коллегам кардиологам в обучении и предоставлении теоретических знаний и практических навыков по проведению КГО для восстановления физической и функциональной активности пациентов пожилого и старческого возраста [18]. Пациенты пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) требуют всестороннего и интегративного пациент-центрического подхода для обеспечения комплексной помощи. Это определяет потребность развития кардиогериатрии, или гериатрической кардиологии, сочетающей достижения современной медицины и ключевые принципы ведения уязвимых пожилых пациентов с ССЗ. Интеграция основных принципов лечения ССЗ и принципов гериатрии становится все более необходимой для обеспечения высокого качества медицинской помощи пациентам пожилого возраста [20]. Расширяющаяся область гериатрической кардиологии предлагает подход КГО на стыке кардиологии и гериатрии.

Как консультативные, так и лонгитудные в своем подходе к лечению кардиологи-гериатры предлагают тактику более интегративной и целостной кардиологической помощи [10]. Кардиологи-гериатры, все еще незначительная по количеству специалистов группа, задаются вопросом о повышении квалификации по гериатрии и проводят КГО в кардиологической практике, выбирая оптимальные варианты лечения с учетом функционального статуса, облегчая коммуникацию с лечащими врачами. Учитывая сложные сопутствующие

патологии у пожилых пациентов с хроническими ССЗ и растущий интерес к гериатрической кардиологии, есть веские основания для того, чтобы кардиологи общего профиля не только приняли, но и использовали КГО в практической деятельности [16]. В мире, где ССЗ доминируют в списке проблем многих гериатрических пациентов, выход КГО на передний план в узкоспециализированной кардиологической практике может привести к увеличению частоты выполнения рекомендаций благодаря сотрудничеству между гериатрами и кардиологами или благодаря увеличению числа самих кардиологов-гериатров.

Необходимо отметить, что на основе анализа имеющихся научных данных о синдроме хрупкости Ассоциацией геронтологов и гериатров России было высказано экспертное мнение о хрупкости как о гериатрическом синдроме — старческой астении и предложен алгоритм ее диагностики. В рекомендациях демонстрируют шкалы, которые могут быть также полезны для формирования индивидуального плана ведения пожилых пациентов с ССЗ [3].

КГО считается золотым стандартом оценки хрупкости и включает целостную, многомерную и междисциплинарную оценку личности, кульминацией которой является разработка индивидуального плана ведения пациента [13, 35]. Однако КГО отнимает много времени и не является частью рутинного обследования пожилых пациентов [1, 2].

Потенциально полезные краткие скрининговые тесты включают измерение скорости ходьбы на 5 м, которое позволяет с высокой степенью вероятности предсказать сердечно-сосудистую смертность,

а также измерение силы захвата кистей [6, 22]. Некоторые шкалы, такие как индекс хрупкости, FI (Frailty Index) и клиническая шкала хрупкости, CFS (Clinical Frailty Scale), основаны на интервью без объективной оценки физической работоспособности и достоверно имеют прогностическое значение у пациентов, в частности с острым коронарным синдромом [34].

Для конструктивного подхода к конкретным клиническим кейсам были предложены оценки, основанные на фенотипе хрупкости или некоторых его свойствах (табл. 1) [33].

Рекомендуемым тестом физической работоспособности для определения хрупкости в клинических исследованиях является короткая батарея физической работоспособности (The Short Physical Performance Battery — SPPB), которая тестирует три параметра: равновесие, скорость походки и способность встать без посторонней помощи со стула пять раз [3].

Если подход, основанный на исследовании физической хрупкости, рассматривает хрупкость как состояние, предшествующее зависимости, то второй подход (многомерная хрупкость) рассматривает хрупкость как следствие накопления дефицитов, включая сопутствующие заболевания, инвалидность, симптомы и результаты лабораторных исследований, связанные с плохими исходами. Например, скрининг и тестирование на саркопению могут быть особенно важны у людей с хроническими заболеваниями. Раннее распознавание саркопении важно, поскольку оно может предоставить возможность вмешательствам обратить вспять

Таблица 1

Наиболее используемые показатели хрупкости в кардиологии, сгруппированные в соответствии с двумя основными концепциями хрупкости

Хрупкость как фенотип	Хрупкость как накопление дефицита
Критерии L. Fried <ul style="list-style-type: none"> • мышечная слабость • апатия, усталость, опустошение • снижение физической активности • медленная походка • снижение массы тела SHARE-FI (The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe-Frailty Instrument) <ul style="list-style-type: none"> • истощение • потеря массы тела • медлительность • низкая активность • слабость SPPB — тест «Встань и иди»	TFI — индикатор слабости по Тилбургу ISAR — шкала «Идентификация пожилых людей из группы риска» Программа интеграции PRISMA-7 (Program of Research on Integration of Services for the Maintenance of Autonomy) Инструменты измерения хрупкости <ul style="list-style-type: none"> • индикатор хрупкости Гронингена • клиническая шкала хрупкости • индекс хрупкости (Rockwood) Эдмонтонская шкала хрупкости (комплексная гериатрическая оценка) MPI (Многомерный прогностический индекс)

Примечание. SPPB — батарея показателей низкой физической работоспособности.

или отсрочить прогрессирование мышечного расстройства, что в конечном итоге может повлиять на сердечно-сосудистые исходы. Таким образом, измерение многомерной хрупкости включает коморбидность и ограничение жизнедеятельности. FI рассматривает хрупкость как континуум и оценивает более 70 дефицитов для расчета отношения имеющихся дефицитов к общему количеству оцениваемых дефицитов, что позволяет получить оценку 0–1 [23]. Производной от индекса хрупкости (FI) является клиническая шкала хрупкости (CFS), которая представляет собой скрининговый инструмент, основанный на клиническом суждении лечащего врача [27]. Клиническая шкала старческой астении включает девять категорий пациентов:

1–4 — отличное, хорошее, удовлетворительное состояние здоровья, преастения — главным критерием этих категорий является независимость от посторонней помощи;

5 — легкая старческая астения; такие пациенты замедлены в передвижении, им необходима помощь в выполнении домашних работ, приеме медикаментов, разрешении финансовых вопросов;

6 — умеренная старческая астения; физическая активность сведена до минимума; пациенты не могут обойтись без помощи при выполнении работ по дому, гигиенических мероприятий; нуждаются в помощи с одеванием;

7 — тяжелая старческая астения; пациенты при данной степени астении прикованы к инвалидному креслу и полностью зависят от посторонней помощи; но в целом их состояние здоровья относительно стабильное;

8 — очень тяжелая старческая астения; полная зависимость от посторонней помощи; любое заболевание может стать жизнеугрожающим;

9 — терминальное состояние; пациент подходит к концу жизни; прогноз — менее 6 мес.

Это еще раз подчеркивает, что возрастную астению следует расценивать как предиктор ССЗ: чем

старше биологический возраст человека, тем выше риск развития ССЗ. Это же отражено и в шкале SCORE, в которой возраст отнесен к главнейшим немодифицируемым факторам риска [4, 9].

Подход, основанный на накоплении дефицита, также используют в электронном индексе хрупкости, который является частью цифровой карты пациента в Великобритании и применяется для оценки всех пожилых пациентов, ожидающих операции [14]. Другим скрининговым инструментом, разработанным для населения в целом, является шкала FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses and Loss of weight). Эта простая в использовании шкала занимает менее 2 мин, поскольку состоит исключительно из вопросов к пациенту, без физикальных или лабораторных тестов (табл. 2) [7].

Для диагностики синдрома старческой астении и выявления отдельных гериатрических синдромов в России разработан алгоритм действий врача, которые нашли отражение в клинических рекомендациях [5].

Определение хрупкости в кардиологии и важность ее оценки

Хрупкость — это синдром, характеризующийся снижением биологического резерва организма человека в процессе старения. Это вызвано снижением функций физиологических систем организма, что в свою очередь, делает человека особенно уязвимым к любой стрессовой ситуации и считается показателем биологического возраста человека [28].

У людей старше 65 лет, проживающих по месту жительства (не помещенных в стационар) и не имеющих инвалидности, распространенность хрупкости колеблется от 4 до 14% в нескольких европейских странах, однако в Испании распространенность составляет 21% [29]. Синдром frailty чаще встречается у пациентов с ССЗ, и эти два

Таблица 2

Шкала хрупкости

Переменная	Оценивание	Ответ*	
Утомление	Чувствуете ли Вы усталость большую часть времени?	Да	Нет
Спротивление	В одиночестве и без вспомогательных средств возникают ли у вас трудности при ходьбе по лестнице без отдыха?	Да	Нет
Передвижение	В одиночку и без вспомогательных средств вам трудно пройти 100 м?	Да	Нет
Не менее пяти из следующих симптомов	Артрит, диабет, стенокардия/инфаркт, гипертензия, инсульт, астма, хронический бронхит, эмфизема, остеопороз, колоректальный рак, рак кожи, депрессия и тревожность, деменция, язвы ног	Да	Нет
Потеря массы тела	Потеря массы тела >5% за последний год	Да	Нет

* Frailty (хрупкость) диагностируют при соблюдении трех критериев или более из пяти.

состояния взаимосвязаны: немощные (слабые или хрупкие) люди подвергаются более высокому риску развития ССЗ, а люди с клиническими или субклиническими ССЗ подвержены более высокому риску снижения физических функций [24].

Клинические исходы ССЗ, как правило, хуже у ослабленных лиц [14], у которых более высокая заболеваемость и смертность при всех острых и хронических клинических проявлениях. Канадское исследование здоровья и старения сообщило о скорректированных значениях пятилетнего риска смертности 4,8 (95% ДИ 3,7–6,2) для лиц с умеренной хрупкостью и 7,3 (95% ДИ 4,7–11,4) — для лиц с тяжелой степенью хрупкости [26].

У пациентов с ССЗ исследование состояния сердечно-сосудистой системы выявило аналогичную связь хрупкости с падениями, функциональными нарушениями, госпитализацией и смертностью в течение 3–7 лет наблюдения. Наконец, хрупкость является гораздо более сильным прогностическим фактором, чем сопутствующая патология, приводящая к новой инвалидности, особенно с возрастом [4].

Существует два основных подхода к характеристике хрупкости. В первом случае хрупкость рассматривается как фенотип плохой физической функции (physical fragility) и в значительной степени зависит от двух объективных параметров — измерение силы хвата кисти и скорости походки. Наиболее широко используемой мерой физической слабости (хрупкости) является шкала L. Fried, которая была описана и подтверждена в исследовании состояния сердечно-сосудистой системы [31]. Шкала L. Fried определяет хрупкость как наличие трех или более из следующих факторов, при этом наличие одного или двух факторов указывает на состояние прехрупкости (prefrail state): непреднамеренная потеря массы тела $>4,5$ кг или $>5\%$ за последний год.

Самооценка истощения за предыдущую неделю осуществляется на основе ответов на два утверждения по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D):

- Чувствовали ли вы, что всё, что вы делали, требовало усилий?
- Вы чувствовали, что не можете двигаться дальше?

Возможные ответы:

- а) редко или вообще никогда (<1 дня) = 0;
- б) 1 или 2 дня = 1;
- в) 3 или 4 дня = 2;
- г) большую часть или все время = 3.

Оценка ответа ≥ 2 баллов на любой из вопросов считается положительным показателем хрупкости.

Frailty определяется по максимальной силе хвата кисти, измеренной динамометром, с поправкой на пол и ИМТ. Пациент должен сидеть и предпочтительно использовать доминирующую руку с углом локтя 90° . Пациент делает три попытки с интервалом в 1 мин, используют наивысший балл. У мужчин предельные значения для различных категорий ИМТ следующие: ИМТ ≤ 24 , сила хвата ≤ 29 ; ИМТ ≤ 28 , сила хвата ≤ 30 ; ИМТ > 28 , сила хвата ≤ 32 . Для женщин предельные значения: ИМТ ≤ 23 , сила хвата ≤ 17 ; ИМТ 23,1–26, сила хвата $\leq 17,3$; ИМТ 26,1–29, сила хвата ≤ 18 ; ИМТ > 29 , сила хвата ≤ 21 .

Скорость походки определяется по времени, которое необходимо для прохождения 4,57 м с поправкой на пол и рост. Низкой считается скорость ходьбы для мужчин ≥ 7 с при росте ≤ 173 см; ≥ 6 с при росте > 173 см; для женщин: ≥ 7 с при росте ≤ 159 см; ≥ 6 с при росте > 159 см.

Физическая активность оценивается по еженедельному расходу энергии. Предельные значения составляют <383 ккал/нед для мужчин и <270 ккал/нед для женщин. Эти цифры соответствуют $<2,3$ ч/нед для мужчин и <2 ч/нед для женщин, потраченных на ходьбу или другие виды деятельности, такие как плавание, езда на велосипеде или теннис.

Сопутствующая патология определяется как совместное возникновение заболеваний, которые могут изменить лечение или клиническое течение основного заболевания. Сопутствующая патология необязательно подразумевает хрупкость, хотя хрупкость чаще встречается у пациентов с полиморбидной сопутствующей патологией, и поэтому всегда следует оценивать ее причину. Инвалидность — нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению жизнедеятельности и вызывающее необходимость социальной защиты пациента. Хрупкость может пониматься как состояние предрасположенности (физическая хрупкость) или как накопление дефицитов, которые определяют уязвимый статус (многомерная хрупкость). Поэтому хрупкость следует рассматривать как один из основных факторов неблагоприятного исхода, и ее оценка может быть чрезвычайно полезна при принятии клинических решений и разработке индивидуального плана ухода за пациентом пожилого или старческого возраста [11, 12]. Таким образом, основной задачей КГО в кардиологии является определение хрупкости пациента для стратегического планирования ведения, ухода и реабилитации.

По данным рекомендаций секции гериатрической кардиологии испанского кардиологического общества по оценке хрупкости у пожилых пациентов с заболеваниями сердца, критерии L. Fried обеспечивают наилучший показатель хрупкости, определяемый как состояние предрасположенности к риску исхода заболевания [10].

Доказательная база тесной корреляции патологии сердечно-сосудистой системы и хрупкости у пациентов пожилого и старческого возраста

Связь между хрупкостью и ССЗ является взаимозависимой, поскольку хрупкость связана с повышенным риском и смертностью от ССЗ [20, 25, 36], а сами ССЗ ассоциируются с трехкратным увеличением хрупкости [8, 24, 37].

Результаты исследования состояния сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular-Health-Study — CHS) показали тесную связь между факторами риска сердечно-сосудистой патологии (в первую очередь — избыточная масса тела или ожирение), клиническими проявлениями заболеваний сердечно-сосудистой системы и хрупкостью. Это еще раз подтверждает, что хрупкость и ССЗ имеют долгосрочные связи [32].

В метаанализе 31 343 пациентов из 18 исследований группа авторов оценивала распространенность и частоту ССЗ в зависимости от статуса хрупкости. В результате многоцентрового исследования было выявлено, что хрупкость и предшествующее состояние хрупкости были связаны с большей вероятностью развития ССЗ, скорректированным ORS (Outcome Rating Scale — шкала оценки результатов) 2,85 (95% ДИ 2,29–3,53) и 1,63 (95% ДИ 1,39–1,91) соответственно. Хрупкость, которая была обнаружена у 17,9%, была связана с повышенным риском ИБС, сердечной недостаточности и риском сердечно-сосудистой смертности, тогда как состояние прехрупкости несло более высокий риск сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности [36].

Было показано, что три компонента модифицированной шкалы L. Fried, а именно низкий расход энергии ($p=0,03$), истощение ($p=0,01$) и медленная скорость походки ($p=0,03$), достоверно связаны с возникновением ССЗ, тогда как два компонента (непреднамеренная потеря массы тела и слабость) — нет. Существует также и независимая связь между предшествующей хрупкостью и развитием ССЗ, причем низкая скорость походки является лучшим предиктором ССЗ в будущем.

Риск был выше у пациентов, соответствующих двум критериям хрупкости [ОР (относительный риск) 1,79; 95% ДИ 1,27–2,52], а не одному (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05–1,64) [30]. Это означает, что хрупкость и ССЗ также могут иметь долгосрочные связи, которые следует признать.

Ограничение физического функционирования само по себе, по-видимому, связано с целым рядом важных клинических исходов. А. Newman и соавт. использовали расширенный тест ходьбы (400 м) для оценки хрупкости у 3 075 взрослых, 86% из которых прошли тест. По сравнению с квартилем с самым быстрым временем ходьбы (<290 с), квартиль с самым медленным временем ходьбы (>362 с) имел значительно более высокий коэффициент смертности, скорректированный с учетом прогнозируемого риска смерти (ОР 3,23; 95% ДИ 2,11–4,94), ССЗ (ОР 1,61; 95% ДИ 1,05–2,45), ограничением подвижности (ОР 4,43; 95% ДИ 3,39–5,78) и инвалидности (ОР 4,43; 95% ДИ 2,88–6,82) [25].

Сравнение скорости походки и дистанции 6-минутной ходьбы у 1 474 пожилых людей с ССЗ показало, что и то, и другое было связано со смертностью от всех причин (скорректированная ЧСС на увеличение скорости походки на 0,1 м/с 0,87, 95% ДИ 0,81–0,93, $p<0,001$; скорректированная ЧСС на увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 10 м 0,96, 95% ДИ 0,94–0,97, $p<0,001$) [19]. Таким образом, поскольку хрупкость представляет собой совокупность множественных нарушений, неудивительно, что для ее оценки требуется комплексная оценка, включающая и проведение теста с 6-минутной ходьбой.

При вторичном анализе лонгитудных данных, 35 инструментов КГО на базе существующих опросников были сгруппированы в четыре области, а именно фенотип L. Fried, многомерность, накопление дефицитов и инвалидизация. Многомерные инструменты, характеризующие показатель хрупкости, могут иметь более сильную и стабильную связь со смертностью от всех причин и частотой сердечно-сосудистых событий [15–17]. Сравнение индекса кумулятивного дефицита (DI) из 48 пунктов и индекса фенотипической хрупкости (PFI) показало, что смерть была значительно лучше предсказана DI (ОР 1,035; 95% ДИ 1,026–1,045), чем PFI (ОР 1,014; 95% ДИ 1,009–1,019) при расчете рисков, связанных с увеличением соответствующего индекса на 1% [21]. Это может быть объяснено включением более широкого спектра нарушений и большим количеством дефицитов

в DI, чем PFI. Таким образом, более расширенные и детализированные опросники являются предпочтительными для краткосрочного и долгосрочного клинического и медико-социального прогноза.

Заключение

Приведенный обзор свидетельствует о доказанном прогностическом влиянии хрупкости на различные сценарии развития сердечно-сосудистых заболеваний. Выбор адекватных и наиболее информативных шкал определения хрупкости остается еще на стадии изучения. Существует несколько достоверных шкал хрупкости, однако некоторые из них более полезны, чем другие, или обладают более высокой прогностической способностью в конкретных клинических сценариях. Поэтому таргетное применение конкретных инструментов комплексной гериатрической оценки является перспективным направлением в гериатрической кардиологии.

Продемонстрировано, что хрупкость пациента может ограничивать диагностические и терапевтические возможности в кардиологии. Поэтому крайне важно, чтобы медицинские работники могли идентифицировать ее наличие и разработать индивидуальный и специфический план ухода и ведения, адаптированный к каждому конкретному пациенту. Это, несомненно, является особенностью гериатрической кардиологии.

Хрупкость связана с плохим прогнозом у пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и должна оцениваться систематически. Планирование ухода и ведения таких пациентов требует понимания хрупкости как медицинским персоналом (врач, медицинская сестра, санитарка и другие), так и членами семьи, и лицами, осуществляющими уход. Последнее предопределяет необходимость включения преподавания разделов гериатрии для всех участников, вовлеченных в процесс ведения гериатрического пациента кардиологического профиля.

Поскольку количество коморбидной сердечно-сосудистой патологии и мультиморбидных состояний у пациента со временем так или иначе ограничивает активность, приводит к утяжелению общего самочувствия и способствует развитию старческой астении, ухудшая качество жизни и прогноз, то комплексная гериатрическая оценка в современных реалиях является важнейшим инструментом врача-кардиолога.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Лаптева Е.С., Аристов С.Н., Арьев А.А. Хронометраж и методология комплексной гериатрической оценки на примере городского гериатрического центра // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 1. С. 62–64.
2. Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Цуцунава М.Р., Арьева Г.Т. Комплексная гериатрическая оценка — решенные и нерешенные проблемы // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 1. С. 24–32.
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиология. 2021. Т. 61, № 5. С. 71–78.
4. Ткачева О.Н., Беленков Ю.Н., Карпов Ю.А., Зырянов С.К. Проблемы гериатрии в кардиологической практике // Кардиология. 2019. Т. 59, № 12. С. 54–63.
5. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Рос. журн. гериат. мед. 2020. Т. 1. С. 11–46.
6. Abellan van Kan G., Rolland Y., Andrieu S. et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force // J. Nutr. Hlth Aging. 2009. Vol. 13. P. 881–889.
7. Abellan van Kan G., Rolland Y., Bergman H. et al. The I.A.N.A. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice // J. Nutr. Hlth Aging. 2008. Vol. 12. P. 29–37.
8. Afilalo J., Karunanathan S., Eisenberg M. et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease // Amer. J. Cardiol. 2009. Vol. 103. P. 1616–1621.
9. Afilalo J., Mottillo S., Eisenberg M. et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity // Circulation: Cardio-vas. Qual. Outcom. 2012. Vol. 5 № 2. P. 222–228.
10. Batty J., Qiu W., Gu S. et al. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICON1 study // Int. J. Cardiol. 2019. Vol. 274. P. 45–51.
11. Chaudhry S., McAvay G., Chen S. et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study // J. Amer. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61. P. 635–642.
12. Chiarantini D., Volpato S., Sioulis F. et al. Lower extremity performance measures predict long-term prognosis in older patients hospitalized for heart failure // J. Cardiol. Fail. 2010. Vol. 16. P. 390–395.
13. Chung K., Wilkinson C., Veerasamy M., Kunadian V. Frailty Scores and Their Utility in Older Patients with Cardiovascular Disease // Interv. Cardiol. 2021. Vol. 31, № 16. P. 05.
14. Clegg A., Bates C., Young J. et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data // Age Ageing. 2016. Vol. 45. P. 353–360.
15. Damluji A.A., Alfaraidhy M., Al Hajri H. et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases // Circulation. 2023. Vol. 147, № 20. P. 1534–1553.
16. Díez-Villanueva P., Ariza-Solé A., López J. et al. Selección de lo mejor del año 2017 en insuficiencia cardiaca del paciente anciano // Revista Española de Cardiol. 2018. Vol. 71, № 2. P. 120–121.
17. Foebel A., Hirdes J., Heckman G. et al. A profile of older community dwelling home care clients with heart failure in Ontario // Chronic Dis. Can. 2011. Vol. 31. P. 49–57.
18. Forman D., Rich M., Alexander K. et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm // J. Amer. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57, № 18. P. 1801–1810.
19. Kamiya K., Hamazaki N., Matsue Y. et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease // Europ. J. Prev. Cardiol. 2018. Vol. 25. P. 212–219.

20. Kotovskaya Yu.V. Geriatric cardiology — an imperative of our time // *Rus. J. Geriat. Med.* 2023. Vol. 1, № 13. P. 6–13.
21. Kulminski A., Ukraintseva S., Kulminskaya I. et al. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2008. Vol. 56. P. 898–903.
22. Ling C., Taekema D., De Craen A. et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study // *CMAJ.* 2010. Vol. 182. P. 429–435.
23. Mitnitski A., Graham J., Mogilner A., Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age // *BMC Geriat.* 2002. Vol. 2. P. 1.
24. Newman A., Gottdiener J., McBurnie M. et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. P. M158–166.
25. Newman A., Simonsick E., Naydeck B. et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability // *J.A.M.A.* 2006. Vol. 295. P. 2018–2026.
26. Rockwood K., Howlett S., MacKnight C. et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. P. 1310–1317.
27. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // *CMAJ.* 2005. Vol. 173. P. 489–495.
28. Rodriguez-Mañas L., Fearnt C., Mann G. et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68. P. 62–67.
29. Santos-Eggimann B., Cuenoud P., Spagnoli J., Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64. P. 675–681.
30. Sergi G., Veronese N., Fontana L. et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 65. P. 976–983.
31. Sourial N., Bergman H., Karunanathan S. et al. Implementing frailty into clinical practice: a cautionary tale // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68. P. 1505–1511.
32. Strandberg T., Sirola J., Pitkälä K. et al. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men // *Int. J. Obes. (London).* 2012. Vol. 36. P.1153–1157.
33. Theou O., Cann L., Blodgett J. et al. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe // *Ageing Res. Rev.* 2015. Vol. 21. P. 78–94.
34. Tonet E., Pavasini R., Biscaglia S., Campo G. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why? // *J. Geriat. Cardiol.* 2019. Vol. 16. P. 129–137.
35. Turner G., Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report // *Age Ageing.* 2014. Vol. 43. P. 744–747.
36. Veronese N., Cereda E., Stubbs B. et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis // *Ageing Res. Rev.* 2017. Vol. 35. P. 63–73.
37. Woods N., LaCroix A., Gray S. et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 1321–1330.

Поступила в редакцию 19.02.2024
После доработки 28.02.2024
Принята к публикации 04.03.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 26–32

E.S. Lapteva, A.L. Ariev

TARGETED USE OF COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT TOOLS IN CARDIOLOGY. PART I (*literature review*)

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, E.S. Pushkova Department of Geriatrics,
Propaedeutics and Nursing Management, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: les67@mail.ru

The purpose of this review is to demonstrate the importance of using a comprehensive geriatric examination in cardiology, including geriatric aspects of the management of this patient population. Until now, the Russian Federation has completely lacked a geriatric approach to the management of cardiological patients, which provides for consideration of international experience in this survey. The curation of elderly and elderly patients is complicated by the presence of geriatric syndromes and age-associated diseases leading to deterioration of quality of life, repeated hospitalizations, disability and risk of death. The leading geriatric syndrome in geriatric practice is senile asthenia and multiple comorbid polymorbid pathologies of the geriatric patient. A patient admitted to an acute care hospital with a history of cardiovascular comorbid pathology is primarily viewed as a patient at high risk for cardiovascular complications, omitting the risk of adverse outcomes, including loss of independence and impaired functional status. The following literature review demonstrates the importance of defining senile asthenia outside of the geriatrician's office, justifying the need for advanced training for cardiologists in geriatrics.

Key words: *comprehensive geriatric assessment, frailty syndrome, acute coronary syndrome, myocardial infarction, heart failure*

*Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, Г.Н. Ковальская, Е.В. Катаманова,
Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова*

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 664049, Иркутск, Юбилейный мкр., 100, e-mail: katamanova_e_v@mail.ru

В последние годы осложнения лекарственной терапии являются важной медицинской проблемой. Проведен анализ данных о нежелательных реакциях лекарственных средств у пациентов старших возрастных групп. Объектом исследования были карты-извещения о нежелательных реакциях, поступившие из медицинских организаций Иркутской обл. за период 2009–2020 гг. Для оценки причинно-следственной связи между нежелательными реакциями и лекарственными средствами использовали шкалу Нارانжо. Из 1 021 извещения о нежелательных реакциях у пациентов старше 65 лет было 668 (65,4 %) — от женщин, 353 (34,6 %) — от мужчин. Наличие фоновых заболеваний зарегистрировано в 915 (89,6 %) извещениях. Не было гендерных различий, за исключением более высокой частоты ХОБЛ у мужчин — 7,2 и 3,5 % у женщин соответственно ($p < 0,05$), и сахарного диабета у женщин — 14 и 3,5 % у мужчин соответственно ($p < 0,05$). Нежелательные реакции на антибактериальные средства составили 31,8 %, на препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний — 10,5 %, случаи терапевтической неэффективности — 5,1 %. Изложение данных о нежелательных реакциях соответствовало рекомендуемой форме в 76 %. Наиболее частым дефектом заполнения являлась неполная информация о пациенте. Степень достоверности причинно-следственной связи по шкале Нارانжо выставляли как определенную, вероятную и возможную. Сроки репортирования данных соблюдали в 89,1 %. Для эффективного взаимодействия в системе фармаконадзора необходимо в каждой медицинской организации постоянное информирование о порядке осуществления фармаконадзора, видах нежелательных реакций, правилах их выявления и сроках репортирования данных. Курировать работу должен подготовленный специалист.

Ключевые слова: лекарственное средство, нежелательные реакции, старшая возрастная группа, спонтанные сообщения, фармаконадзор, взаимодействие

В последние годы осложнения лекарственной терапии все больше осознаются как чрезвычайно важная проблема, имеющая медицинский, социальный и финансовый аспект [1, 2, 6]. Улучшение качества медицинской помощи относится к основным задачам здравоохранения, а это во многом связано с эффективностью и безопасностью фармакотерапии. Фармаконадзор — мониторинг безопасности лекарственных средств (ЛС) является динамичной научно-клинической областью медицинских знаний, играет важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента лекарственных препаратов, при применении которых нередко возникают нежелательные реакции (НР) [3, 9–11].

Научные исследования, связанные с проблемами токсичности ЛС и их безопасного применения, осуществляются в РФ и в мировой практике по различным аспектам [8, 18–23]. В последнее десятилетие были разработаны предложения по внедрению эффективной системы контроля, обеспечения и управления качеством ЛС, развитию и совершенствованию механизмов государственного регулирования, выявлению и регистрации НР ЛС. Основные положения этой работы изложены в Федеральном законе № 61 от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств», статьях 87, 88, 89, 90 Федерального закона № 323 — «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011, постановлении Правительства РФ № 1048 от 29.06.2021 г. «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности», в приказах Минздрава России

от 31.07.2020 г. № 787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности», от 31.07.2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности», в приказе Росздравнадзора № 1071 от 15.02.2017 г. «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [12–17]. Информация об осложнениях, вызываемых ЛС, может быть получена различными методами, которые хорошо известны специалистам.

Метод спонтанных сообщений наиболее распространен в получении информации о НР. Согласно этому методу, медицинские работники разных специальностей должны направлять в Росздравнадзор сообщения о выявляемых НР, возникающих при фармакотерапии. По действующей системе менеджмента качества в нашей стране в сфере обращения ЛС используется риск-ориентированный подход [4, 5].

Значительное внимание в отечественных исследованиях уделяется разработке алгоритмов контроля фармакотерапии на различных этапах использования ЛС [3, 9]. Сохраняет актуальность поиск возможностей эффективного взаимодействия участников системы мониторинга за безопасностью фармакотерапии и разработки алгоритмов их взаимодействия [10, 11]. Обозначенные вопросы чрезвычайно актуальны в клинической практике при лечении пациентов старших возрастных групп, так как осложняющими медикаментозную терапию факторами являются множественные заболевания, изменения функционирования органов метаболизма и экскреции, одновременное применение нескольких ЛС. Совершенствование фармаконадзора является актуальным вопросом для медицинской практики. Это определило постановку цели и задачи настоящей работы.

Цель работы — анализ данных о НР ЛС по спонтанным сообщениям от пациентов пожилого и старческого возраста, рассмотрение возможности эффективного взаимодействия участников системы фармаконадзора.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

- сопоставить данные о НР в картах-извещениях с рекомендованным форматом их заполнения (введение необходимой информации по обозначенным рубрикам);
- выявить дефекты заполнения и нарушение сроков предоставления информации;

- оценить вероятность того, что НР вызвана ЛС, а не другими факторами;
- определить по информации специалистов, изложенной в картах-извещениях, при использовании каких групп ЛС чаще всего регистрируют НР у данного контингента.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС) Иркутской обл., который функционировал в составе Центра контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской обл. до середины 2019 г., в последующий период привлекали информацию региональных данных АИС Росздравнадзора. На первом этапе работы анализировали нормативную базу, в качестве юридической основы для работы использовали Федеральные законы, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения РФ и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение ЛС. На втором этапе анализировали информацию спонтанных сообщений.

Объектом исследования были карты-извещения о НР, поступившие из медицинских организаций Иркутской обл., заполненные медицинскими специалистами. В период 2009–2020 гг. была сформирована база данных, включающая 2 325 сообщений, из них 1 021 (43,9%) содержало данные о НР при применении ЛП у лиц пожилого и старческого возраста (65–89 лет).

Критерием включения карты-извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛС (далее — карта-извещение) в исследование являлось заполнение основных рубрик, а также возможность определения причинно-следственной связи между применением ЛС и НР по шкале Наранжо [7]. Оценку причинно-следственной связи ЛС–НР проводили сотрудники исследовательской группы с использованием сведений, изложенных в картах-извещениях. Данные о достоверности источника проверяли выборочно по медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты).

Валидность данных о группах ЛС обеспечивали путем использования для классификации поражений органов и систем анатомо-терапевтической химической классификации (ее первого уровня), рекомендованной ВОЗ, и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART). В качестве информа-

ционной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению ЛС, зарегистрированных на территории РФ, использовали сайт Государственного реестра ЛС. Необходимо отметить, что информация о ЛС, приведенная в инструкциях по медицинскому применению отдельными производителями, могла различаться. Верификацию применения ЛС проводили в соответствии с информационной базой Государственного реестра ЛС. НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с терминологией Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Статистический анализ проводили с использованием программы Microsoft Excel 2016. Интенсивные показатели рассчитаны на 100 обследованных ($P \pm p$). Частота встречаемости признака в выборке представлена в виде процентов с 95% доверительным интервалом (ДИ). Межгрупповое сравнение проведено с использованием различных тестов: t-критерий Стьюдента использовали для числовых переменных (параметры среды, возраст, стаж и тому подобное), U-тесты Манна–Уитни использовали для всех категориальных переменных с ранжированием.

Результаты и обсуждение

Из общего числа извещений (1 021) о НР, зарегистрированных у пациентов пожилого и старческого возраста, 668 (65,4%) были от женщин, 353 (34,6%) — от мужчин. Средний возраст составил $73,6 \pm 7,3$ года (у мужчин — $71,4 \pm 5,2$; у женщин — $76,3 \pm 7,5$; $p < 0,05$). Изложение данных о НР соответствовало форме их представления в 76%. Наиболее частым дефектом заполнения была неполная информация о пациенте. В большинстве случаев (94,5%) зафиксирован высокий показатель по оценочной шкале Наранжо: вероятные — 274 (13,5%); возможные — 347 (17,2%); сомнительные — 59 (2,9%); определенные — 320 (15,8%).

Наличие фоновых заболеваний зарегистрировано в 915 (89,6%) извещениях. При этом не наблюдали гендерных различий, за исключением более высокой частоты ХОБЛ у мужчин — 7,2 и 3,5% у женщин ($p < 0,05$), и сахарного диабета у женщин — 14 и 3,5% у мужчин ($p < 0,05$).

Аллергический анамнез был отмечен в 152 (14,8%) извещениях. Данные о непереносимости лекарств имели гендерное различие: чаще регистрировали у женщин — 107 (70,4%) случаев;

у мужчин этот фактор был выявлен в 45 (29,6%) случаях. Разнородность спектра аллергопатологии была статистически значима ($p < 0,05$). У 105 (69%) пациентов отмечена лекарственная аллергия на один препарат (в большинстве наблюдений — из группы антибактериальных или антигипертензивных средств). При детализации «сопутствующих» факторов возникновения НР установлено, что длительность приема лекарств (продолжительные курсы терапии установлены у 32,5% женщин и у 15% мужчин) также являлась значимым признаком. НР, описанные в 862 (84,4%) сообщениях, были расценены как серьезные: госпитализация и ее продление (180), угроза жизни (62), клинически значимое событие (620). В 878 (85,9%) случаях нежелательные эффекты были указаны в инструкции по медицинскому применению препарата, то есть были предвиденными (и отражались на клиническом состоянии пациентов с необходимостью корректирующих лечебных мер), в 243 (23,8%) случаях они были неожиданными: повышение активности трансаминаз, фотосенсибилизация, нарушение сердечного ритма (это отмечено у ЛС, используемых в кардиологической практике, антибактериальных лекарств и препаратов нейротропного действия). Во всех наблюдениях пациенты выздоравливали без последствий.

НР на средства для профилактики и лечения инфекций чаще всего были связаны с использованием β -лактамов антибиотиков (цефтриаксон — 34,7%, амоксициллин — 14,3%, амоксициллин/клавулановая кислота — 12,5% в структуре сообщений о НР на данную группу ЛС). Основными «подозреваемыми» из группы сердечно-сосудистых препаратов были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — 38,2%, β -блокаторы — 26,5%, антагонисты рецепторов ангиотензина — 17,6%, статины — 5,8%. На эти два класса ЛС (антибактериальные и сердечно-сосудистые препараты) было оформлено 42,3% всех извещений.

Отдельной оценке подвергали случаи отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта на назначенный препарат. Было зарегистрировано 52 (5,1%) таких извещения от медицинских специалистов. Данный вопрос возникал при использовании антигипертензивных средств, противогаукомных, противопаркинсонических препаратов и лекарств, предназначенных для лечения бронхообструктивного синдрома. Активность специалистов при определении качества фармакотерапии этими группами ЛС объясняется, в частности, и тем, что в арсенале способов оценки их эффективности есть методы

количественного анализа (уровень АД, показатели спирографии), позволяющие интерпретировать результаты по четким критериям. Для противопаркинсонических препаратов критериями оценки являлись уменьшение выраженности тремора, ригидности, гипокинезии, постуральных нарушений.

При анализе же влияния регуляторов секреторно-моторной функции ЖКТ, психотропных средств, ноотропов, интерферонов в ряде клинических ситуаций возникали проблемы с трактовкой информации, так как объективными критериями оценки клинической эффективности этих фармакологических групп специалисты не располагают. Необходимость квалифицированной дифференциальной диагностики в таких случаях подтверждается и соответствующими баллами оценки по критериям шкалы Наранжо (вероятные и сомнительные события) причинно-следственной связи ЛС–НР о действии данных ЛС.

При рассмотрении вопроса качества заполнения карт-извещений о НР установлен ряд дефектов по разделу информации о пациенте, относящейся к заполнению обязательных граф, в 82 (8%) случаях. В отдельных ситуациях для качественного анализа причинно-следственной связи ЛС–НР необходимы дополнительные данные, а они не были указаны. Так, если вычислять ИМТ по антропометрическим данным (рост, масса тела), приводимым в извещениях, то реальный показатель превышал указанный в 32,3% наблюдений. В то же время, в сопутствующую патологию этот диагноз (ожирение) был внесен только в 1,1% случаев. Не всегда регистрировали СКФ, уровень печеночных трансаминаз. Таким образом, о реальном функционировании органов метаболизма и экскреции ЛС судить было сложно.

По отмеченной в картах-извещениях информации, четыре диагноза и более имели 82,9% пациентов. Отмечены следующие фоновые заболевания (состояния): анемия, ожирение, гипертоническая болезнь, ИБС, нарушения функции печени, сахарный диабет, ХБП, ХОБЛ, бронхиальная астма.

При детализации сопутствующих факторов возникновения НР значимо выделены наличие лекарственного анамнеза, многокомпонентность терапии, наличие сопутствующей патологии (таблица). Характеристика особенностей клинического статуса представлена в таблице. Предположение о том, что такое фоновое отягощение могло сказаться на трактовке причинного фактора, не исключалось верификацией события по критериям шкалы Наранжо. Степень достоверности причинно-следственной связи выставляли как определенную, вероятную и возможную. Также значимую роль имела продолжительность приема: длительные курсы использования лекарств отмечены у 30,7% женщин и у 18,6% мужчин.

Согласно приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора», медицинские организации в срок, не превышающий 15 календарных дней, сообщают в Росздравнадзор о НР на ЛС в срок не более 3 рабочих дней, — о серьезных НР с летальным исходом или угрозой жизни. Сроки репортирования сведений соблюдали в 89,1%. Нарушение интервала предоставления информации относилось к 15-дневному периоду, а время отправки по правилам трёхдневного периода неукоснительно соблюдали.

Оценка прогностического влияния назначаемых ЛС — непростая задача. Полученные данные свидетельствуют о том, что специалистам при фармакотерапии пациентов старших возрастных групп следует соблюдать особую осторожность в случаях использования антибактериальных и сердечно-сосудистых препаратов, на которые зарегистрирован самый высокий процент НР. Наличие информации об аллергоанамнезе и полиморбидном статусе, многокомпонентной терапии также являются сигналами о возможном возникновении лекарственных осложнений. Но всё же основные причины лекарственных осложнений, видимо, связаны с фармакологическими характеристиками ЛС.

Характеристика больных с лекарственно-ассоциированными неблагоприятными реакциями, абс. число (%) [ДИ]

Признак	Женщины, n=668	Мужчины, n=353
Наличие фонового заболевания	601 (89,9) [68,5–97,3]	268 (75,9) [66,5–89]*
Лекарственный анамнез	176 (25) [18,5–35,2]	70 (19,3) [14,5–31]*
Длительный прием лекарств	205 (30,7) [21–42,5]	53 (15) [10–22]*
Многокомпонентная терапия	548 (82) [67,6–97,5]	194 (54,9) [41,2–67,9]*

* Различия статистически значимы между данными групп при $p \leq 0,05$ (критерий Манна–Уитни).

Заслуживают внимания как серьёзные, так и несерьёзные НР. Последнему варианту осложнённый уделяется неоправданно мало внимания. Хотя известно, что, например, такие НР, как прибавка массы тела, изменения настроения могут приводить к ухудшению качества жизни и прекращению приема ЛС. Для любого ЛС существует отношение риск—польза, и его определение, по сути, является основной задачей при назначении лечения. Риск определяется частотой возникновения НР, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем меньше частота возникновения осложнений, тем обоснованней признание риска допустимым, польза от применения лекарства оценивается на основании предполагаемой эффективности лечения и тяжести заболевания.

Использование метода спонтанных сообщений не позволяет оценить истинную частоту событий, в том числе в связи с «недосообщением» информации. Специалистами РЦМБЛС был проведен опрос 548 врачей, в ходе которого установлено, что только 3% респондентов заполняют карты-извещения о НР, 30% из них вообще не знают, кому сообщать о выявленных побочных реакциях на назначение лекарств. Остальные делятся подобной информацией в основном с коллегами по работе (50%), а также сообщают администрации медицинской организации (10%), 20% из них предоставляют сведения специалистам больничных аптек. Зачастую информация о НР не подлежала репортированию потому, что специалисты не имели уверенности в наличии связи между приемом ЛС и развитием осложнений. Во многом невозможность четкой идентификации осложнений лекарственной терапии объясняется трудностями дифференциации их от симптомов заболевания, по поводу которого назначаются ЛС, или из-за наличия клинических проявлений сопутствующей (фоновой) патологии, нередко выявляемой у больных пожилого и старческого возраста. Сложно диагностировать лекарственные реакции, которые проявляются через длительное время после отмены ЛС, явившихся причиной осложнений. Предполагаем также, что причинами слабой мотивации у специалистов могут быть нехватка времени на заполнение бланков и отправку сообщений, недостаточные знания врачей в области фармаконадзора, боязнь административных наказаний и возможность появления сомнений в компетентности специалиста, который назначает тот или иной препарат.

Но, с другой стороны, знание структуры НР, изучить которую позволяет анализ спонтанных

сообщений, может быть условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения. Осведомленность об опасности лекарственной токсичности предполагает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности при применении ЛС, таких как обязательный контроль самочувствия пациентов, оценка взаимодействия лекарств, динамическое наблюдение за функциональным состоянием печени и почек. Особое внимание должно быть к больным, у которых по анамнезу диагностированы неблагоприятные побочные реакции ЛС или отмечена резистентность к проводимой фармакотерапии.

Заключение

Данные о нежелательных реакциях при использовании лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста, приводимые в картах-извещениях, соответствуют форме их представления в 76%. Наиболее частый дефект заполнения — неполная информация о пациенте. Сроки репортирования сведений соблюдают в 89,1%. Нарушение интервала предоставления информации относится к 15-дневному периоду, а время отправки по правилам трёхдневного периода неукоснительно соблюдается. При анализе причинно-следственной связи лекарственное средство — нежелательная реакция по данным спонтанных сообщений определено, что по шкале Наранжо заключения распределяются следующим образом: вероятные — 13,5%, возможные — 17,2%, определенные — 15,8%, сомнительные — 2,9%. По сообщениям специалистов, чаще всего регистрируют у пациентов пожилого и старческого возраста нежелательные реакции на антибактериальные и сердечно-сосудистые препараты — 42,3% всех извещений, случаи терапевтической неэффективности составляют 5,1%.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что для детальной оценки особенностей действия лекарственных препаратов на пациентов пожилого и старческого возраста необходимо предоставление максимального объёма информации. Это не всегда возможно в силу разобщенности проводимой оценки фармбезопасности (перевод из одной медицинской организации в другую; из отделения в отделение в силу превалирования конкретной клинической симптоматики из-за полиморбидного фона в определенный момент времени; стационарный, амбулаторный этап и т. д.).

Метод спонтанных сообщений пригоден для выявления и определения причин развития предот-

вратимых лекарственных осложнений, возникших в результате нерационального использования лекарств, например недоучета анамнестических данных. Всё это имеет отношение к компетенции лечащего врача.

Зона внимания ответственного в медицинской организации по фармаконадзору (эта работа включена в профстандарт по клинической фармакологии) должна заключаться в организации регистрации нежелательных реакций и проведения анализа возникших побочных эффектов лекарственных средств; согласовании назначения лекарственных препаратов, чаще всего вызывающих побочные эффекты, только по строгим показаниям; заполнении извещений при выявлении случаев неэффективности фармакотерапии или случаев нежелательных реакций на лекарственные средства; внесении данных в автоматизированную информационную систему Росздравнадзора. Конкретная информация по профилю безопасности лекарственных препаратов может быть полезна при составлении лекарственного формуляра медицинской организации.

Контроль за выполнением таких правил, относящийся к зоне ответственности лиц, занимающих административные медицинские должности, как учет не только терапевтического действия лекарственных средств, но и его возможных побочных эффектов; назначение оптимальных доз лекарств, соблюдение курсового количества и правил отмены определенных лекарственных средств; при комбинированной фармакотерапии учет возможного взаимодействия лекарственных средств между собой и с пищей; исключение одновременного применения лекарств со сходным механизмом действия и уменьшение полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск нежелательных явлений, — будет способствовать соблюдению индивидуального подхода к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста, патологического состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний. Это, безусловно, снизит количество осложнений лекарственной терапии.

Организация системы информации по выбору лекарственных средств, режиму их дозирования, взаимодействию, прогнозируемым побочным эффектам, доведение информации до медицинского персонала о терапевтической целесообразности различной лекарственной терапии, составление предписаний и рекомендаций по лекарственной терапии практическими врачами — эти задачи целесообразно решать на этапе проведения занятий при обучении специалистов, когда они повышают свою

квалификацию. Одна из причин, влияющих на безопасность лечения, о которой обычно не упоминают, — отсутствие в программах обучения и повышения квалификации медицинских специалистов должного количества часов для освоения знаний по фармаконадзору.

Результативная работа фармаконадзора возможна при наличии работающих схем, конкретных механизмов, подразумевающих разграничение функциональных обязанностей с участием подготовленного специалиста и наличием обратной связи между всеми звеньями функционирования данной системы. Процесс выявления и предотвращения нежелательных реакций должен стать неотъемлемой частью работы всех медицинских сотрудников, кто причастен к назначению лекарств. Информирование о порядке фармаконадзора, видах нежелательных реакций, правилах их выявления и сроках репортирования данных должно регулярно проводиться в каждой медицинской организации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы // Леч. дело. 2018. № 2. С. 74–84.
2. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? // Сибирский журн. клин. и эксперим. мед. 2020. Т. 35, № 1. С. 13–21.
3. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации // Вестн. Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 72–77.
4. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования.
5. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
6. Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А. и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков // Безопасность и риск фармакотер. 2021. Т. 9, № 1. С. 34–42.
7. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция — взаимодействие лекарственных средств» // Рос. мед. журн. 2013. № 5. С. 38–43.
8. Крупнова И.В., Старостина И.С. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращений лекарственных средств // Вестн. Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 40–49.
9. Кудрявцева Е.М., Горелов К.В. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях // Вестн. Росздравнадзора. 2021. № 2. С. 53–57.
10. Махмутова Н.М., Жетерова С.К. Современные аспекты внедрения системы фармаконадзора // Авиценна. 2018. Т. 18. С. 8–12.
11. Мурашко М.А. Росздравнадзор сегодня // Вестн. Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 9–20.
12. Постановление Правительства РФ от 29 июня 2021 г. № 1 048 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности».

13. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

14. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1 071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

15. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

16. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 04.08.2023 г.) «Об обращении лекарственных средств».

17. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (с измен. на 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

18. *Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G.* Systematic review of published data on herb induced liver injury // *J. Ethnopharmacol.* 2019. № 233. P. 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>

19. *Comfort S., Dorrell D., Meireis S., Fine J.* Modified NARAnjo causality scale for ICSRs (MONARCSI): A decision support tool

for safety scientists // *Drug Saf.* 2018. Vol. 11, № 41. P. 1073-1085. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>

20. *Mody H., Ramakrishnan V., Chaar M. et al.* A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2020. Vol. 9, № 8. P. 896–909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>

21. *Shen T., Liu Y., Shang J. et al.* Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, № 8. P. 2230–2241. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>

22. *Wu H., Huang J.* Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies // *Curr. Drug Metab.* 2018. Vol. 19, № 7. P. 559–567. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>

23. *Zamoner W., Prado I.R.S., Balbi A.L., Ponce D.* Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2019. Vol. 46, № 4. P. 292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

Поступила в редакцию 01.11.2022

После доработки 04.02.2024

Принята к публикации 10.02.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 33–39

*E.O. Kochkina, N.V. Verlan, G.N. Kovalskaya, E.V. Katamanova,
L.O. Bessonova, A.A. Konovalova*

POSSIBILITIES OF EFFECTIVE INTERACTION IN THE SYSTEM PHARMACOVIGILANCE AT REGISTRATION OF MEDICINAL UNDESIRABLE REACTIONS AT PATIENTS OF THE SENIOR AGE GROUPS

Irkutsk State Medical Academy for Post-Graduate Education — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100 Ujybileynyi mkr., Irkutsk 664049,
e-mail: katamanova_e_v@mail.ru

In recent years, complications of drug therapy are an important medical problem. Data on adverse drug reactions (ADR) in patients of older age groups were analyzed. The object of the study was notification cards for unwanted reactions received from medical organizations of the Irkutsk region for period 2009–2020 years. The Narangio scale was used to assess the causality between ADR and medicines. Of the 1021 ADR notifications in patients over 65 years of age, $\frac{2}{3}$ (668) are presented with ADR notifications in women, 353 (34,6%) in men. The presence of background diseases was registered in 915 notifications (89,6%). There were no gender differences except for a higher incidence of chronic obstructive pulmonary disease in men (7,2 and 3,5% respectively, $p < 0,05$) and diabetes mellitus in women (14 and 3,5% respectively, $p < 0,05$). ADRs for antibacterial agents amounted to 31,8%, drugs for the treatment of cardiovascular diseases — 10,5%, cases of therapeutic inefficiency — 5,1%. The ADR data statement was in line with the recommended form of 76%. The most common filling defect was incomplete patient information. The validity of the Narango causation was high. The deadlines for reporting data were observed in 89,1%. For effective interaction in the pharmacovigilance system, it is necessary in each medical organization to constantly inform about the procedure for pharmacovigilance, types of ADRs, the rules for their detection and the timing of data reporting. The work should be supervised by a trained specialist.

Key words: *medicament, adverse reactions, the older age group, spontaneous reports, pharmacovigilance, interaction*

И.Л. Давыдкин, О.А. Гусякова, О.И. Федорова, Н.К. Игнатова

КОМПЬЮТЕРНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89,
e-mail: o.i.fedorova@samsmu.ru

Цель исследования — изучение особенностей морфометрических параметров лимфоцитов периферической крови при хроническом пиелонефрите у больных пожилого возраста в сравнении с больными молодого и среднего возраста. Обследован 81 больной хроническим пиелонефритом в фазе обострения. Все больные были разделены на три возрастные группы согласно рекомендациям ВОЗ: 1-я — 42 пациента молодого возраста (18–44 года); 2-я — 17 пациентов среднего возраста (45–59 лет); 3-я — 22 пациента пожилого возраста (60–74 года). Всем обследованным проведена компьютерная морфометрия лимфоцитов. У пожилых больных хроническим пиелонефритом размеры и цитоплазмально-ядерное отношение лимфоцитов увеличиваются. Это указывает на сохранность защитных реакций лимфоцитов в этом возрасте. У мужчин, больных хроническим пиелонефритом, в 1-й и 2-й возрастных группах размеры лимфоцитов увеличиваются, а у женщин — уменьшаются. Цитоплазмально-ядерное отношение увеличивается у мужчин этих возрастных групп, у женщин — не меняется или уменьшается. Получены косвенные указания на снижение иммунитета у женщин в молодом и среднем возрасте при развитии хронического воспаления в почках.

Ключевые слова: *пожилые, возрастные особенности, лимфоциты, компьютерная морфометрия, кровь, хронический пиелонефрит, гендерные особенности*

В современном обществе наблюдается увеличение средней продолжительности жизни и численности лиц пожилого и старческого возраста [19]. Поэтому особенно актуально развитие научных и прикладных аспектов геронтологии и гериатрии, изучения физиологии и патологии стареющего организма [28].

В настоящее время внимание исследователей привлекают проблемы морфометрии клеток крови, других тканей [1, 2, 5, 6, 12–15]. Клиническая лабораторная диагностика может быть обогащена возможностями компьютерной морфометрии клеток,

проводимой в норме и при патологии. Накопленная к настоящему времени в области количественной гематоцитологии информация открывает новую страницу актуальной проблемы патогенеза, диагностики и терапии ряда заболеваний [7]. Достоверность и информативность оценки изменений системы крови при хроническом пиелонефрите может быть улучшена при использовании количественных морфометрических методик.

Повышенная частота инфекций мочевыводящих путей проявляется в когортах с большим количеством факторов риска, которые включают возраст, женский пол и др. [27]. Инфекции мочевыводящих путей после респираторных инфекций являются наиболее распространенной патологией у пожилых лиц и чаще встречаются у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами среднего возраста [16, 18, 23].

Раннее распознавание пиелонефрита затруднено неразработанностью лабораторных и клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса в почках. Необходимость изучения патогенеза хронического пиелонефрита, критериев выраженности воспалительного процесса в почечной ткани обусловлена отсутствием возможности предотвращения серьезных медико-социальных последствий этого заболевания у пожилых [10, 18].

Актуальность проблемы изучения «старческого» хронического пиелонефрита обуславливает необходимость улучшения методов диагностики этой патологии.

Различны мнения исследователей о функционировании системы крови у больных хроническим пиелонефритом при старении. Наше исследование выявляет фундаментальные законы работы клеток крови при воспалении. На основе доказательной медицины были исследованы морфологические особенности лимфоцитов периферической крови у больных

пожилого возраста с хроническим пиелонефритом. Не исключено, что работа позволит расширить представление об особенностях нарушения состояния периферической крови при хроническом пиелонефрите.

Цель работы — изучение особенностей морфометрических параметров лимфоцитов периферической крови при хроническом пиелонефрите у больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Было обследовано 81 больной хроническим пиелонефритом в фазе обострения. Все пациенты были разделены на три возрастные группы согласно рекомендациям ВОЗ: 1-я — 42 человека (13 мужчин, 29 женщин) молодого возраста (18–44 года); 2-я — 17 человек (6 мужчин, 11 женщин) среднего возраста (45–59 лет); 3-я — 22 человека (6 мужчин, 16 женщин) пожилого возраста (60–74 года). Приводятся данные обследования, полученные при поступлении, в активную фазу заболевания.

Было использовано критерий «идеальной» нормы В.М. Дильмана (1989), и поэтому контрольную группу составили практически здоровые лица молодого возраста (18–44 лет) — 30 человек (16 мужчин, 14 женщин).

Помимо общего анализа крови с использованием автоматического гематологического анализатора «Sysmex ХТ-2000i» (Япония), измерения СОЭ, морфологической дифференцировки лейкоцитов, проводили компьютерное морфометрическое исследование лимфоцитов. В препарате — мазке периферической крови, окрашенной по Лейшману, — каждого обследованного выполнено измерение площади клеток и ядер, а также двух перпендикулярных диаметров 50 лимфоцитов. Произведено измерение 5 542 лимфоцитов. Рассчитывали цитоплазмально-ядерное отношение (ЦЯО) и средний диаметр лимфоцита.

Все количественные характеристики подвергнуты математической обработке на IBM-совместимом компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2021. Проверяли нормальность распределения, определяли среднее арифметическое значение (M), среднее квадратическое отклонение (s), среднюю ошибку среднего арифметического (m), t -критерий Стьюдента. При значении p -критерия $< 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты и обсуждение

Необходимо подчеркнуть, что при анализе данных были выявлены не только возрастные, но и гендерные различия анализируемых показателей. В табл. 1, 2 указаны p -критерий и морфометрические показатели лимфоцитов у мужчин и женщин разных возрастных групп, больных хроническим пиелонефритом, и у здоровых мужчин и женщин.

Площадь лимфоцита у мужчин, больных хроническим пиелонефритом, увеличена по сравнению с контрольной группой (120,1 мкм²) во всех возрастных группах: в 3-й — на 20,7% (145 мкм²), в 1-й — на 6,3% (127,7 мкм²), во 2-й — на 4,6% (125,6 мкм²). Отмечено более выраженное увеличение лимфоцитов у пожилых по сравнению с 1-й и 2-й возрастными группами. У пожилых женщин, больных хроническим пиелонефритом, площадь лимфоцита (139 мкм²) по сравнению со здоровыми (122,7 мкм²) также увеличена на 13,3%, а у женщин молодого (118,3 мкм²) и среднего возраста (114,4 мкм²), напротив, площадь клетки уменьшена на 3,6 и 6,8% соответственно. Выявлено статистически значимое увеличение площади лимфоцитов у пожилых женщин относительно этого показателя у женщин 1-й и 2-й групп.

Площадь ядра лимфоцита у мужчин увеличена в группе пожилых больных на 10,7% (77,5 мкм²),

Таблица 1

Морфометрические показатели лимфоцитов крови у мужчин, больных хроническим пиелонефритом

Показатель	Здоровые			1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	M	s	n	M	s	n	M	s	n	M	s	n
Площадь клетки, мкм ²	120,1	42,9	800	127,7 ^{1)*}	41,6	649	125,6 ^{1)*}	39,7	300	145 ^{1)*, 2)*, 3)*}	49	299
Площадь ядра, мкм ²	70	14,7	800	70,5	15	649	71,6	15,8	300	77,5 ^{1)*, 2)*, 3)*}	16,2	299
Площадь цитоплазмы, мкм ²	50,1	31,7	800	57,2 ^{1)*}	31,3	649	54	28	300	67,5 ^{1)*, 2)*, 3)*}	37,8	299
Цитоплазмально-ядерное отношение	0,68	0,36	800	0,79 ^{1)*}	0,37	649	0,74 ^{1)*, 4)*}	0,31	300	0,85 ^{1)*, 2)*, 3)*}	0,40	299
Диаметр клетки, мкм	12,3	2,3	800	12,2	2	649	12,1	2,1	300	13,1 ^{1)*, 2)*, 3)*}	2,2	299

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — число измеренных клеток в наблюдаемых группах; ^{1)*} — достоверность различий между показателями у здоровых и больных, $p < 0,05$; ^{2)*} достоверность различий между показателями у больных 1-й и 3-й групп, $p < 0,05$; ^{3)*} достоверность различий между показателями у больных 2-й и 3-й групп, $p < 0,05$; ^{4)*} достоверность различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп, $p < 0,05$.

Морфометрические показатели лимфоцитов крови у женщин, больных хроническим пиелонефритом

Показатель	Здоровые			1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	М	s	n	М	s	n	М	s	n	М	s	n
Площадь клетки, мкм ²	122,7	44,5	701	118,3 ^{1)*}	41	1 442	114,4 ^{1)*}	38,4	548	139 ^{1)*, 2)*, 3)*}	43	803
Площадь ядра, мкм ²	69,6	15,6	701	66,5 ^{1)*}	14,8	1 442	67 ^{1)*}	14	548	72,9 ^{1)*, 2)*, 3)*}	13,8	803
Площадь цитоплазмы, мкм ²	53,2	32,4	701	51,8	30,7	1 442	47,4 ^{1)*, 4)*}	28	548	66,1 ^{1)*, 2)*, 3)*}	33,3	803
Цитоплазменно-ядерное отношение	0,73	0,37	701	0,76	0,57	1 442	0,68 ^{1)*, 4)*}	0,34	548	0,89 ^{1)*, 2)*, 3)*}	0,42	803
Диаметр клетки, мкм	12,3	2,4	701	11,8 ^{1)*}	2	1 442	11,6 ^{1)*}	2,0	548	12,8 ^{1)*, 2)*, 3)*}	2	803

не изменена по сравнению с контрольной группой (70 мкм²) в 1-й группе (70,5 мкм²), имеет тенденцию к увеличению во 2-й группе (71,6 мкм²). Площадь ядра лимфоцитов в 3-й группе значимо увеличена относительно 1-й и 2-й групп у мужчин. У пожилых женщин этот показатель (72,9 мкм²) увеличен на 4,3% по сравнению с контрольной группой, у женщин 1-й (66,5 мкм²) и 2-й (67 мкм²) групп он уменьшен (69,6 мкм²) на 4,5 и 3,8% соответственно. Выявлено статистически значимое увеличение площади ядра лимфоцита у пожилых женщин относительно этого показателя у женщин 1-й и 2-й групп.

Площадь цитоплазмы лимфоцитов относительно контрольной группы (50,1 мкм²) у мужчин 3-й (67,5 мкм²) и 1-й (57,2 мкм²) групп увеличена на 34,7 и 14,2% соответственно, и имеет тенденцию к увеличению во 2-й группе (54 мкм²). Увеличение площади цитоплазмы более выражено у пожилых мужчин по сравнению с мужчинами молодого и среднего возраста. Площадь цитоплазмы лимфоцитов у женщин, больных пиелонефритом, относительно здоровых (53,2 мкм²), в 3-й группе (66,1 мкм²) увеличена на 24,2%, в 1-й — не изменена (51,8 мкм²), во 2-й (47,4 мкм²) — уменьшена на 10,9%. У пожилых женщин выявлено статистически значимое увеличение площади цитоплазмы относительно больных женщин молодого и среднего возраста, у женщин среднего возраста — уменьшение площади цитоплазмы относительно молодых.

Показатель ЦЯО лимфоцитов у мужчин 3-й возрастной группы составляет 0,85, у больных 1-й и 2-й групп — 0,79 и 0,74, что больше, чем у здоровых (0,68), на 25; 16,2 и 8,8% соответственно. Статистически значимо различие этого показателя у мужчин 1-й, 2-й и 3-й групп. Показатель ЦЯО лимфоцитов у пожилых женщин (0,89) больше,

чем в контрольной группе (0,73), на 21,9%, у молодых женщин (0,76) имеет тенденцию к увеличению и меньше, чем в контрольной группе, у женщин среднего возраста (0,68) на 6,8%. Выявлено статистически значимое различие показателей ЦЯО у женщин 1-й, 2-й и 3-й групп.

Диаметр лимфоцита увеличен в группе пожилых мужчин на 6,5% (13,1 мкм) по сравнению с контрольной группой (12,3 мкм) и больными мужчинами 1-й группы (12,2 мкм) на 6,9% и 2-й (12,1 мкм) — на 7,6%. Диаметр лимфоцита увеличен у пожилых женщин (12,8 мкм) на 3,9% по сравнению с контрольной группой (12,3 мкм) и больными женщинами 1-й (11,8 мкм) и 2-й (11,6 мкм) возрастных групп. Диаметр лимфоцита уменьшен у больных женщин молодого возраста на 4,2% и среднего возраста — на 6% по сравнению с контрольной группой.

Эксперименты подтверждают, что воспалительный синдром у пожилых протекает иначе, чем у молодых, что объясняется реактивностью организма старого человека, в первую очередь — системы крови.

В качестве контрольной группы были выбраны практически здоровые лица молодого возраста, поскольку существует мнение (В.М. Дильман, 1989), что норма едина, «оптимальна», «идеальна» у молодых людей. Процесс старения организма проявляется в исследованных показателях крови у больных пожилого возраста.

Компьютерная морфометрия выявляет изменение количественных параметров лимфоцитов, а возможно, и их морфофункционального состояния. Принято считать, что увеличение площади клетки и ядра возникает при активации процессов метаболизма в ней [3, 4, 11].

Наши эксперименты показали, что размер и показатель ЦЯО лимфоцитов увеличиваются в груп-

пе больных 60–75 лет, при этом не отмечено половых различий. Исследования выявили изменение морфофункционального состояния лимфоцитов как системы при воспалении у пожилых, что указывает на сохранность механизмов адаптации в этой возрастной группе. Отсутствие половых различий у пожилых больных хроническим пиелонефритом объясняется отсутствием значительных гендерных отличий в гормональном статусе в этом возрасте.

Наши опыты показали разную реакцию на воспаление у мужчин и женщин 1-й и 2-й возрастных групп: размеры лимфоцитов у мужчин увеличиваются, у женщин — уменьшаются; в группах мужчин показатель ЦЯО увеличивается, у женщин — уменьшается или не меняется. Таким образом, получены косвенные указания на снижение иммунитета у женщин 18–59 лет при хроническом пиелонефрите (уменьшение площади лимфоцитов, их ядра, цитоплазмы, отсутствие увеличения показателя ЦЯО). В современной литературе известно существование иммунного полового диморфизма, есть данные о различных проявлениях клеточного и гуморального иммунитета у мужчин и женщин в подростковом [8] и взрослом возрасте [17, 20, 21, 25], не только в периоды гормональной перестройки, но и в другие периоды жизни [8, 9, 17, 20, 21, 25].

Известно, что существуют системные последовательные различия между способностью мужской и женской иммунной систем реагировать на патогены, экологические воздействия или аутоантигены. В целом женщины, по сравнению с мужчинами, реагируют на патогенные стимулы и вакцины сильнее, с повышенной выработкой антител, провоспалительных цитокинов и хемокинов [22]. В частности, установлено, что молодые мужчины после полового созревания имеют более «противовоспалительный» профиль Тег-клеток. Этим можно объяснить гендерные особенности восприимчивости и устойчивости к инфекционным и воспалительным заболеваниям. К таким результатам, по-видимому, приводит действие половых хромосом и гормонов [26]. Хотя точные причины половых различий в иммунном ответе на различные стимулы еще недостаточно изучены, женщины более устойчивы к инфекционным заболеваниям и гораздо более склонны к развитию аутоиммунных заболеваний.

В 1-й и 2-й возрастных группах у обследованных больных гендерные различия морфометрических показателей лимфоцитов (морфометрические параметры лимфоцитов у женщин меньше, чем у мужчин) могут быть объяснены процессами, происходящими в клетках: динамикой движения лимфоцитов из костного мозга и тимуса в кровь, а так-

же из крови в ткани, далее из тканей через лимфу, кровь в ткани; кинетикой деления лимфоцитов; процессами активации лимфоцитов, клазматоза их цитоплазмы. Возможно поступление из костного мозга и тимуса клеток большего размера у мужчин или задержка в тканях и лимфоузлах лимфоцитов больших размеров у женщин. Если в процессе иммунного ответа лимфоциты у женщин подвергаются большему числу делений, то логично предположить, что размеры клеток у них будут меньше. Наконец, активный клазматоз цитоплазмы у женщин и, напротив, активация клеток у мужчин приводят к тем же последствиям. Для проверки высказанных предположений требуются специальные исследования.

Нормальная анатомия женских мочевыводящих путей (сравнительно короткий мочеиспускательный канал и, следовательно, более короткое расстояние до мочевого пузыря, а также то, что отверстие уретры находится близко к прямой кишке) приводит к врожденной предрасположенности к проксимальному посеву бактерий, живущих вокруг уретры и колонизирующих мочевой пузырь, что увеличивает частоту инфекций мочевыводящих путей [24, 27].

К сказанному о причинах предрасположенности женщин к поражению чашечно-лоханочной системы, кроме их анатомических особенностей, необходимо добавить и выявленные нами нарушения в клеточном звене иммунитета: при хроническом пиелонефрите размеры лимфоцитов меньше у женщин в молодом и среднем возрасте.

Заключение

У пожилых больных хроническим пиелонефритом размер и показатель цитоплазменно-ядерного отношения лимфоцитов увеличиваются. Это указывает на сохранность защитных реакций лимфоцитов в этом возрасте. Отсутствуют половые различия у пожилых больных хроническим пиелонефритом. У мужчин, больных хроническим пиелонефритом, в 1-й и 2-й возрастных группах размер лимфоцитов увеличивается, а у женщин — уменьшается. Показатель цитоплазменно-ядерного отношения увеличивается у мужчин этих возрастных групп, у женщин — не меняется или уменьшается. Выявлено изменение параметров лимфоцитов, а возможно, и их морфофункционального состояния. Наши данные косвенно указывают на нарушение иммунных проявлений у женщин 18–59 лет при хроническом воспалении в почках. Полученные данные могут помочь врачу в выборе терапевтических стратегий, адаптированных к возрасту и полу.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Баишникова И.В., Узенбаева Л.Б., Илюха В.А. и др. Лейкоциты крови и морфометрические параметры лимфоцитов при различных дозах витаминов А и Е у американских норок (*Neovison vison*) // Труды Карельского НЦ РАН. 2018. № 12. С. 125–132.
2. Валов А.Л., Василенко И.А., Ватазин А.В. и др. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов как неинвазивный метод диагностики острого отторжения почечного аллотрансплантата // Альманах клин. мед. 2009. № 20. С. 77–82.
3. Ватазин А.В., Валов А.Л., Василенко И.А. и др. Компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике хронической трансплантационной нефропатии // Тер. арх. 2010. Т. 82, № 6. С. 46–49.
4. Виноградская Ю.Б., Радзинский В.Е., Василенко И.А., Метелин В.Б. Витальная компьютерная фазометрия лимфоцитов периферической крови женщин в ранние сроки беременности // Вестн. РУДН (серия «Медицина. Акушерство и гинекология»). 2005. № 4. С. 78–83.
5. Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Замула Ю.С., Мавлетов М.В. Морфометрические показатели нейтрофилов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Вестн. Башкирского ун-та. 2015. Т. 20, № 1. С. 106–110.
6. Давыдкин И.Л., Федорова О.И., Гусякова О.А. и др. Особенности реакции моноцитов периферической крови на системный воспалительный процесс у больных различного возраста: Материалы II Конгресса гематологов России, Москва, 17–19 апреля 2014 г. // Гематология и трансфузиология. 2014. Прилож. № 1 к Т. 59. № 1. С. 91.
7. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А. и др. Гематологический атлас: Настольное рук. врача-лаборанта. М.: Практич. мед., 2015.
8. Королюк А.М. Возрастные особенности иммунитета // В кн.: Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: МИА, 2002. С. 291–303.
9. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Успехи соврем. биол. 2011. Т. 131, № 2. С. 122–134.
10. Майданник В.Г., Ковальчук И.В. Современные аспекты пиелонефрита у детей // Міжнар. журн. педіат., акуш. та гінекол. 2016. Т. 9, № 3. С. 17–40.
11. Новодержкина Ю.К., Караштин В.В., Моруков Б.В. и др. Морфометрические показатели лимфоцитов периферической крови в условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Клин. лаб. диагностика. 1996. № 1. С. 40–41.
12. Сальков В.Н., Художерков Р.М. Гендерные и возрастные отличия морфометрических параметров нейронов в черном веществе головного мозга человека // Анналы клин. и экстр. неврол. 2017. Т. 11, № 3. С. 35–40.
13. Сниховская К.В., Шабалова И.П. Морфометрия в цитологическом исследовании выпотных жидкостей // Клин. лаб. диагностика. 2015. № 8. С. 32–36.
14. Стрижова Т.В., Васина О.Н., Ордынец И.М. и др. Особенности морфометрии тромбоцитов у женщин с ранними потерями беременности // Вестн. РУДН (серия «Медицина. Акушерство и гинекология»). 2010. № 6. С. 98–104.
15. Федорова О.И. Диагностическое значение компьютерной морфометрии нейтрофилов периферической крови у больных пневмонией различного возраста // Аспирантский вестн. Поволжья. 2011. № 1–2. С. 56–59.
16. Abascal N., Catalá J., Cruz-Jentoft A.J. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la infección urinaria en el paciente mayor // Medicine — Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2022. Vol. 13. P. 3682–3685. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.08.013>
17. Billi A.C., Kahlenberg J.M., Gudjonsson J.E. Sex bias in autoimmunity // Curr. Opin. Rheumatol. 2019. Vol. 31, № 1. P. 53–61. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000564>
18. Čosić I., Čosić V. Complicated urinary tract infections in the elderly // Acta Med. Croatica. 2016. Vol. 70, № 4–5. P. 249–255.
19. Dalgaard C.J., Hansen C.W., Strulik H. Physiological aging around the World // PLoS One. 2022. Vol. 17, № 6. e0268276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268276>
20. Dodd K.C., Menon M. Sex bias in lymphocytes: Implications for autoimmune diseases // Front. Immunol. 2022. Vol. 13. P. 945762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945762>
21. Druckmann R. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response // Gynec. Endocr. 2001. Vol. 15, № 6. P. 69–76.
22. Edwards M., Dai R., Ahmed S.A. Our Environment Shapes Us: The Importance of Environment and Sex Differences in Regulation of Autoantibody Production // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00478>
23. Escandell Rico F.M., Pérez Fernández L. Infecciones del tracto urinario en personas mayores: etiología y susceptibilidades antimicrobianas en un área del sur de España [Urinary tract infections in older adults: Etiology and antimicrobial susceptibilities in a southern area of Spain] // Rev. Esp. Geriatr. Geront. 2023. Vol. 58, № 1. P. 22–26. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2022.12.006>
24. Geerlings S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections // Microbiol. Spectr. 2016. Vol. 4. P. 5. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012>
25. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10, № 12. P. 740–751. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.144>
26. Robinson G.A., Peng J., Peckham H. et al. Investigating sex differences in T regulatory cells from cisgender and transgender healthy individuals and patients with autoimmune inflammatory disease: a cross-sectional study // Lancet Rheumatol. 2022. Vol. 4, № 10. P. e710–e724. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00198-9)
27. Sabih A., Leslie S.W. Complicated Urinary Tract Infections // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>
28. Van Oppen J., Conroy S. Improving outcomes for older people with emergency care needs // Brit. J. Hosp. Med. (Lond). 2023. Vol. 29, № 3. P. 1–7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2022.0495>

Поступила в редакцию 19.01.2024

После доработки 29.01.2024

Принята к публикации 02.02.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 40–45

I.L. Davydkin, O.A. Gusyakova, O.I. Fedorova, N.K. Ignatova

COMPUTER MORPHOMETRY OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara 443099,
e-mail: o.i.fedorova@samsmu.ru

The aim of the study was to investigate the peculiarities of morphometric parameters of peripheral blood lymphocytes in chronic pyelonephritis in elderly patients in comparison

with young and middle-aged patients. A total of 81 patients with chronic pyelonephritis in the exacerbation phase were examined. All patients were divided into three age groups according to WHO recommendations: the 1st — 42 patients of young age (18–44 years); the 2nd — 17 patients of middle age (45–59 years); the 3rd — 22 elderly patients (60–74 years). Computer morphometry of lymphocytes was performed in all examined patients. In elderly patients with chronic pyelonephritis the size and cytoplasmic-nuclear ratio of lymphocytes increase. This indicates the preservation of lymphocyte defense responses at this age. In male patients with chronic pyelonephritis in the 1st and 2nd age groups the size of lymphocytes increases, and in female patients — decreases. The cytoplasmic-nuclear ratio increases in males of these age groups, while it remains unchanged or decreases in females. Indirect indications of reduced immunity in young and middle-aged women with chronic inflammation in the kidneys have been obtained.

Key words: *elderly, age peculiarities, lymphocytes, computer morphometry, blood, chronic pyelonephritis, gender peculiarities*

У.Р. Сагинбаев, Т.А. Ахмедов, А.С. Рукавишников

ПОКАЗАТЕЛЬ ЭКОНОМИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3,
e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

Широко известно, что в экономически развитых странах наблюдается увеличение доли лиц старшего возраста. Однако проблема влияния территориальных особенностей экономического развития на темпы старения населения недостаточно освещена. Цель работы — изучение влияния показателей экономического развития (ПЭР) на процессы преждевременного старения населения. В качестве материалов взяты статистические сборники Минздрава России и Росстата за 2011–2019 гг. Наиболее высокая инцидентность была характерна для катаракты и глаукомы. Установлена прямая корреляционная связь ПЭР и возрастного индекса заболеваемости (ВИЗ) катарактой ($r=0,31$; $p=0,00436$). Для группы регионов с высоким уровнем экономического развития было характерно более высокое значение ВИЗ, что, как правило, соответствует более позднему развитию заболевания.

Ключевые слова: преждевременное старение, экономическое развитие, заболеваемость

Преждевременное старение, как правило, сопровождается относительно ранним развитием возраст-ассоциированных изменений, а также большей интенсивностью данных признаков [9, 11]. С клинической точки зрения, ранняя манифестация возраст-ассоциированных заболеваний (ВАЗ) может свидетельствовать об ускоренном темпе старения [14]. Старение — это комплексный процесс, происходящий не только на разных уровнях, начиная от молекулярного и заканчивая популяционным, но и обусловленный целым рядом факторов биологической и социальной природы. Так, важную роль в развитии и прогрессировании неинфекционных заболеваний, включая ВАЭ, играет экономическая развитость государств и регионов. Более того, ведущие факторы риска развития ВАЭ на территориях, находящихся на разных этапах экономического развития, различны [8]. Одним из репрезентативных показателей экономического развития (ПЭР) считается валовой внутренний продукт [15].

В настоящее время доказано однозначное влияние демографической ситуации на экономику разных стран. В частности, отмечается повышенная на-

грузка на систему здравоохранения и социального обеспечения по мере старения популяции [4]. Более того, широко известно, что в экономически развитых странах наблюдают повышение продолжительности жизни и, как следствие, увеличение доли лиц старшего возраста [3]. Однако проблема влияния территориальных особенностей ПЭР на темпы старения населения недостаточно освещена.

Ранее нами был обоснован возрастной индекс заболеваемости (ВИЗ) в качестве показателя срока манифестации заболевания [6]. К наиболее поздно проявляющимся заболеваниям с показателем $ВИЗ > 2$ отнесены остеопороз (ОП), болезнь Паркинсона (БП), глаукома (ПОУГ), старческая катаракта (СК) и болезнь Альцгеймера (БА). Рассмотрение данных нозологических форм в качестве модели для изучения влияния ПЭР на процессы преждевременного старения представляется весьма актуальным и обоснованным.

Цель исследования — изучение влияния ПЭР на процессы преждевременного старения населения.

Материалы и методы

В качестве материалов взяты статистические сборники Минздрава России и Росстата «Заболеваемость взрослого населения России», «Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста России» и «Россия в цифрах» за 2011–2019 гг. [1, 2, 5]. Исследование проведено в три этапа.

На первом этапе был произведен расчет среднесного уровня заболеваемости взрослого населения РФ в 2011–2014 гг. (в статистических сборниках более поздних выпусков отсутствуют данные по диагнозам БП и БА) по следующим нозологическим единицам: ОП, БП, ПОУГ, СК и БА. Последние со среднесного уровнем заболеваемости, превышающим 100 случаев на 100 тыс. населения, вошли во второй этап ис-

следования как наиболее социально значимые заболевания.

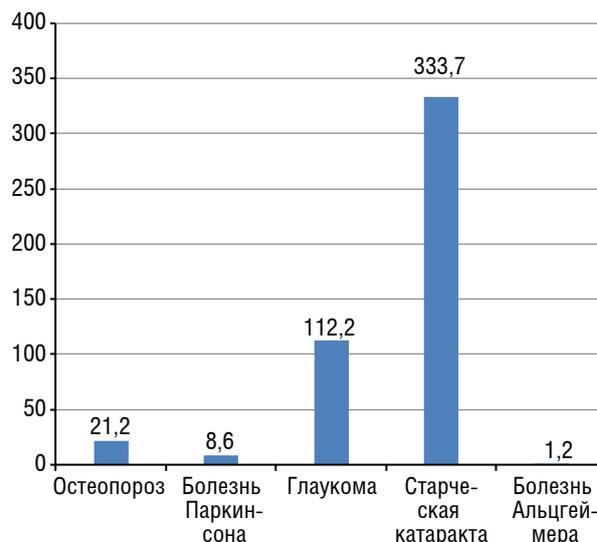
На втором этапе рассчитан медианный ПЭР субъекта РФ как отношение валового регионального продукта к численности населения за 2015–2019 гг. [15]. Также рассчитывали ВИЗ как отношение среднемноголетнего уровня заболеваемости населения старше трудоспособного возраста к среднемноголетнему уровню заболеваемости взрослого населения соответствующего субъекта РФ в 2015–2019 гг. Корреляцию ПЭР и ВИЗ оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции r Спирмена. Нозологические формы, для которых была характерна статистически значимая ($\rho \leq 0,05$) корреляционная связь, вошли в заключительный, третий этап исследования.

На третьем этапе проведено ранжирование (в порядке возрастания) субъектов РФ в зависимости от величины ПЭР: в 1-ю группу (регионы с высоким ПЭР) вошли регионы со значением ПЭР, превышающим верхний квартиль ($Q75\%$), во 2-ю группу (регионы с низким ПЭР) — ниже 1-го квартиля ($Q25\%$). Таким образом, из 85 регионов (по состоянию на 2019 г.) в обе группы вошли по 21 субъекту. Производили сравнение ВИЗ двух групп регионов с применением U -критерия Манна—Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (ρ) принимали величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

На рисунке представлен среднемноголетний уровень заболеваемости отдельными ВАЗ (ОП, БА, ПОУГ, СК и БА) у взрослого населения РФ в 2011–2014 гг. Как видно из данных рисунка, наиболее высокая инцидентность была характерна для СК и ПОУГ (333,7 и 112,2 случая на 100 тыс. населения соответственно).

Как СК, так и ПОУГ являются основной причиной слепоты, приводящей к инвалидизации. Так, только в нашей стране ежегодно насчитывают около 17 тыс. лиц пожилого возраста, впервые признанных инвалидами вследствие офтальмологических заболеваний, среди которых на видном месте стоит глаукома. Несомненно, данные нозологические формы существенно снижают качество жизни населения и требуют детального рассмотрения факторов, влияющих на срок их манифестации.



Среднегодовой уровень заболеваемости (на 100 тыс. населения) отдельными возраст-ассоциированными заболеваниями у взрослого населения РФ в 2011–2014 гг.

Проведенный анализ корреляционной зависимости ПЭР и ВИЗ с помощью коэффициента Спирмена продемонстрировал наличие статистически значимой связи между экономическим показателем и ВИЗ катарактой, но не глаукомой. Так, была установлена прямая корреляция с коэффициентом 0,31 на уровне значимости $\rho=0,00436$ между ПЭР и ВИЗ катарактой. Для ПОУГ аналогичный показатель составил $-0,066$ ($\rho=0,52818$). Обнаруженная корреляционная связь свидетельствует о прямой пропорциональной зависимости между уровнем экономического развития и возрастом манифестации катаракты. Стоит отметить, что корреляционная связь была умеренной силы (хотя и статистически значимой), что может быть связано с многофакторностью срока манифестации патологии.

В таблице представлены результаты сравнения ВИЗ катарактой двух когорт субъектов РФ, сгруппированных в зависимости от уровня ПЭР.

Как видно из данных таблицы, для 1-й группы (регионы с высоким уровнем экономического развития) было характерно более высокое значение ВИЗ, что, как правило, соответствует более позднему развитию заболевания. Сопоставление с аналогичным показателем 2-й группы выявило статистически значимые ($\rho=0,04$) различия.

Экономическое развитие территории играет важную роль в состоянии общественного здоровья. Стоит отметить, что даже экономические особенности муниципальных образований (в пределах одного региона) могут существенно влиять на качество жизни [7].

Территориальные особенности возрастного индекса заболеваемости катарактой в зависимости от уровня показателей экономического развития в 2015–2019 гг.

Группа	Показатель экономического развития, тыс. руб./чел.	Возрастной индекс заболеваемости (катаракта), у. е.	<i>P</i>
1-я (регионы с высоким показателем экономического развития)	997,05	2,63	0,04
2-я (регионы с низким показателем экономического развития)	198,97	2,27	

Хотя тесная взаимосвязь ВАЭ и социально-экономического развития в целом демонстрирует положительную или отрицательную корреляцию, ведущие факторы возникновения заболеваний различны в странах и регионах, находящихся на разных этапах социально-экономического развития. Для сравнения: в менее развитых районах жители имеют более высокий уровень потребления алкоголя и сигарет и начинают курить в молодом возрасте (включая пассивное курение); даже потребление табака некоторыми бедными семьями эквивалентно расходам на питание одного или двух детей, страдающих от недоедания [12]. Кроме того, из-за низкого уровня социально-экономического развития ископаемое топливо составляет относительно высокую долю в домашнем использовании, таком как отопление и приготовление пищи, поэтому загрязнение воздуха в домашних хозяйствах также является причиной некоторых видов ВАЭ [13]. Напротив, жители регионов с высоким уровнем социально-экономического развития проявляют недостаточную физическую активность и потребляют больше обработанных пищевых продуктов с высоким содержанием масла и соли [10]. Иными словами, в каждой когорте государств, сгруппированных по ПЭР, имеются определенные факторы риска развития ВАЭ. Кроме того, ПЭР коррелирует с объемами финансирования системы здравоохранения, что, безусловно, сказывается на качестве оказания медико-санитарной помощи населению.

Однако, несмотря на наличие некоторых вышеприведенных противоречий, многие исследователи склоняются к тому, что с развитием экономики, независимо от того, увеличивается ли уровень доходов или повышаются темпы урбанизации и уровень медицинского обслуживания, уровень смертности от ВАЭ снижается [15]. ВАЭ эффективно контролируются в зависимости от уровня социально-экономического развития. Повышение уровня экономического развития позволяет большему числу пациентов с ВАЭ брать на себя расходы на профилактику и лечение заболевания, а улучшение состояния здоровья позволяет эффективно лечить ВАЭ и, в конечном счете, снизить уровень смер-

ности. Однако, согласно полученным результатам, ПЭР могут влиять гетерогенно на разные аспекты старения, что было показано на модели глаукомы и катаракты. Данные закономерности в перспективе, возможно, позволят выявить «социально-экономические факторы риска», присущие для одних ВАЭ, но не характерные для других.

Заключение

Таким образом, обнаружено влияние показателя экономического развития на сроки манифестации катаракты, но не глаукомы. В частности, установлена статистически значимая прямая корреляция ($r=0,31$; $\rho=0,00436$) экономического показателя и значения возрастного индекса заболеваемости катарактой: в регионах с более высоким уровнем экономического развития проявление катаракты происходит относительно поздно. На модели развития катаракты продемонстрировано влияние территориальных особенностей степени экономического благополучия как одного из важных факторов, оказывающих воздействие на состояние здоровья. Данные закономерности в перспективе позволят дифференцировать «экономические» факторы риска, присущие для одних возраст-ассоциированных заболеваний, но не характерные для других.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году: Стат. материалы. М.: Минздрав России, 2020.
2. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2019 году: Стат. материалы. М.: Минздрав России, 2020.
3. Кетова К.В., Вавилова Д.Д. Структурно-динамический анализ составляющей здоровья человеческого капитала социально-экономической системы // Статистика и экономика. 2021. № 1. С. 54–66.
4. Музалев С.В., Амурская М.А., Путихин К.Ю. О проблемах старения населения и влиянии данного процесса на экономическое развитие страны // Эконом. науки. 2020. № 191. С. 235–239.
5. Россия в цифрах. 2019. М.: Росстат, 2020.
6. Сагинбаев У.Р., Рукавишникова С.А., Ахмедов Т.А. и др. Эпидемиологический показатель как ординар в геронтологии // Современ. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2023. № 4. С. 581–592.

7. Секички-Павленко О.О., Неклюдова Н.П. Изменение половозрастной структуры населения региона в муниципальных образованиях Свердловской области // Пробл. развития территории. 2021. № 6. С. 131–148.

8. Allotey P., Davey T., Reidpath D.D. NCDs in low and middle-income countries - assessing the capacity of health systems to respond to population needs // BMC Publ. Hlth. 2014. № 14. P. 1–10.

9. Armenian S.H., Gibson C.J., Rockne R.C., Ness K.K. Premature Aging in Young Cancer Survivors // J. Natl. Cancer Inst. 2019. № 111. P. 226–232.

10. Elhakeem A., Cooper R., Bann D., Hardy R. Childhood socioeconomic position and adult leisure-time physical activity: a systematic review // Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 2015. № 12. P. 87–92.

11. Li H., Yang M., Shen H. et al. Severe metabolic disorders coexisting with Werner syndrome: a case report // Endocr. J. 2021. № 68. P. 261–267.

12. Martinez R., Lloyd-Sherlock P., Soliz P. et al. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990–2017: a population-based study // Lancet Glob. Hlth. 2020. № 8. P. 511–523.

13. Rasesemola R.M., Mmusi-Phetoe R.M., Havenga Y. Social determinants of health in non-communicable diseases prevention policies in South Africa // Curationis. 2023. № 46. P. 1–8.

14. Shafqat S., Arana C.E., Shafqat A., Hashmi S.K. The Achilles' heel of cancer survivors: fundamentals of accelerated cellular senescence // J. clin. Invest. 2022. № 132. P. 158452.

15. Wang Y., Wang J. Modelling and prediction of global non-communicable diseases // BMC Publ. Hlth. 2020. № 20. P. 822–835.

Поступила в редакцию 02.04.2024

После доработки 02.04.2024

Принята к публикации 05.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 46–49

U.R. Saginbaev, T.A. Akhmedov, A.S. Rukavishnikov

ECONOMIC INDEX — PREDICTOR OF PREMATURE AGING

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197119,
e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

It is widely known that in economically developed countries there is an increase in the proportion of older people. However, the problem of the influence of territorial features of economic development on the rate of population aging is not sufficiently covered. The goal was to study the impact of economic development indicators (EDI) on the processes of premature aging of the population. The materials were statistical collections of the Ministry of Health of Russia and Russian Statistics Service for 2011–2019. The highest incidence was characteristic of cataracts and glaucoma. A direct correlation has been established between the EDI and the age-specific incidence index (ASII) of cataracts ($r=0,31$; $p=0,00436$). A group of regions with a high level of economic development was characterized by a higher value of ASII, which, as a rule, corresponds to the later development of the disease.

Key words: *premature aging, economic development, incidence*

*В.А. Бывальцев^{1,2,3}, А.А. Калинин^{1,2}, Д.В. Хозеев¹, Р.А. Кундубаев⁴,
Ю.Я. Пестряков¹, М.Ю. Бирючков⁴*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ДИСКЭКТОМИИ И МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО ТРАНСФОРМИНАЛЬНОГО СПОНДИЛОДЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ СМЕЖНОГО УРОВНЯ С АНОМАЛИЕЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ПЕРЕХОДА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Клиническая больница «РЖД-Медицина», 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10; ³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 664049, Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100; ⁴ Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, 68

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности использования микрохирургической дискэктомии и минимально инвазивного трансформинального спондилодеза при лечении грыж межпозвонковых дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника у пациентов старшей возрастной группы. В исследование были включены 80 пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), выделено две группы: 1-я — пациенты ($n=39$), которым выполняли микрохирургическую дискэктомию; 2-я — пациенты ($n=41$), прооперированные с использованием минимально инвазивного трансформинального межтелового спондилодеза, чрескожной транспедикулярной стабилизации (MI-TLIF). Для сравнительного анализа использовали гендерные характеристики (пол, возраст), конституциональные особенности (ИМТ), степень физического статуса по ASA, интраоперационные параметры вмешательства и специфичность послеоперационного ведения пациентов, клинические данные, наличие осложнений. Оценка отдаленных исходов проводили в минимальном катамнезе 3 лет. В результате установлено, что использование MI-TLIF позволяет достичь лучших отдаленных клинических исходов, меньшего числа серьезных осложнений в сравнении с методикой микрохирургической дискэктомии при лечении грыж межпозвонковых дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника у пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, пожилой возраст, дегенеративные заболевания, аномалии люмбосакральной области, пояснично-крестцовый переходный позвонок, микрохирургическая дискэктомия, трансформинальный межтеловый спондилодез с транспедикулярной стабилизацией, минимально инвазивная спинальная хирургия

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, пожилой возраст, дегенеративные заболевания, аномалии люмбосакральной области, пояснично-крестцовый переходный позвонок, микрохирургическая дискэктомия, трансформинальный межтеловый спондилодез с транспедикулярной стабилизацией, минимально инвазивная спинальная хирургия

Симптоматичные дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника, требующие нейрохирургического лечения, являются социально значимой проблемой современного здравоохранения в РФ и развитых странах [6]. В структуре данной патологии у пациентов пожилого возраста отмечают наиболее выраженные морфоструктурные изменения позвоночных сегментов [26]. Это обстоятельство делает необходимым индивидуальное планирование оперативного вмешательства для прогнозирования лучшего послеоперационного исхода [23]. В настоящее время приоритетным направлением в спинальной хирургии является минимизация хирургической агрессии с сохранением радикальности хирургических манипуляций [4].

Среди разнообразных нозологических форм поясничных дегенеративных заболеваний дополнительное влияние на результат нейрохирургических вмешательств оказывает наличие аномалий развития данной области [2]. Одной из малоизученных проблем в вертебологии является определение способа хирургической коррекции при наличии врожденной дисгенезии люмбосакрального перехода, связанной с нарушением сегментации в поясничном отделе позвоночника [21]. Наличие конгенитальных стигм приводит к несоответствию

клинико-инструментальных данных, неправильно определению уровня и объема хирургического вмешательства, а также к развитию неудовлетворительных послеоперационных исходов и большего количества реопераций [12, 28]. Это особенно важно у пожилых пациентов, которые имеют высокие операционно-анестезиологические риски и частоту осложнений ревизионных вмешательств за счет наличия соматических заболеваний различной степени компенсированности и низкого уровня функциональной активности [5, 7].

В специализированной литературе нами выявлен дефицит информации о систематизации подходов к персонализированной хирургической тактике у пациентов с аномалиями пояснично-крестцового перехода, которая изучалась в целом на популяции без детализации клинико-рентгенологических исходов в старшей возрастной группе [15, 20]. Все вышеперечисленное легло в основу целей и задач данного исследования.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности микрохирургической дискэктомии и минимально инвазивного трансфораминального спондилодеза при лечении грыж межпозвоночных дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника у пациентов старшей возрастной группы.

Материалы и методы

Ретроспективно исследованы результаты хирургического лечения 8 873 пациентов, прооперированных на поясничном отделе позвоночника в Центре нейрохирургии Клинической больницы «РЖД-Медицина» (Иркутск) в период с января 2000 г. по январь 2021 г., из которых в 454 случаях выполнены вмешательства при наличии дегенеративных заболеваний у пациентов с аномалиями пояснично-крестцового перехода позвоночника. Изучены медицинские карты и исходы лечения 80 пациентов старше 60 лет, доступные к анализу в отдаленном послеоперационном периоде. Во всех случаях пациенты были обследованы на наличие сегментарной нестабильности методикой функциональной спондилографии, которая показала отсутствие патологической подвижности смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника: процент смещения $<15\%$, динамическое смещение $<4,5$ мм, динамический сегментарный угол $<20^\circ$ (для L_{IV-V}) и $<25^\circ$ (для L_{V-S_1}) [29]. Минимальный катамнез наблюдения составил 3 года. Письменное согласие получено в каждом случае. Исследование одобрено

этическим комитетом Иркутского ГМУ (протокол № 1 от 24.02.2021 г.). Анализ клинического материала проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Дизайн исследования с причинами исключения из него представлен на рис. 1.

Критерии включения:

- пожилой возраст по ВОЗ (старше 60 лет) [1];
- наличие грыжи межпозвоночного диска смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника;
- наличие аномалии пояснично-крестцового перехода позвоночника по классификации А.Е. Castellvi II–IV типа [14];
- рецидивирующий болевой синдром в нижней части спины и корешковая клиническая симптоматика;
- неэффективность консервативной терапии в течение 6–8 нед;
- моносегментарное поражение и/или необходимость в одноуровневом хирургическом вмешательстве;
- первичная микрохирургическая дискэктомия и минимально инвазивное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство на поясничном отделе позвоночника;
- доступная информация о пациентах в отдаленном периоде (минимальный катамнез 36 мес).

Критерии исключения:

- наличие стеноза позвоночного канала или сегментарной нестабильности на смежном уровне с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника;
- степень физического статуса ASA выше III класса;
- значимый остеопороз;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Все операции проводили одной хирургической бригадой с использованием операционного микроскопа, силового оборудования, специализированного инструментария и интраоперационной флюороскопии.

Было выделено две группы исследования: 1-я — пациенты ($n=39$), которым выполняли микрохирургическую дискэктомию из интерламинарного межмышечного доступа с резекцией желтой связки; 2-я — пациенты ($n=41$), которым выполняли минимально инвазивную микрохирургическую декомпрессию из интермускулярного доступа при использовании тубулярных ретракционных систем с медиальной унилатеральной фасетэкто-



Рис. 1. Алгоритм включения пациентов в исследование.

Причины исключения: * потеря связи с респондентом; ** отказ от участия в исследовании; *** смерть пациента, не связанная с проведенным вмешательством и/или его осложнениями

мией (Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion, MI-TLIF). Способ оперативного вмешательства выбирали поочередно в течение одного и того же периода времени, чтобы исключить систематическую ошибку при распределении.

Изучали гендерные характеристики (пол, возраст), конституциональные особенности (ИМТ) пациентов. Для сравнительного анализа исследовали технические особенности вмешательства (продолжительность операции, объем кровопотери), показатели послеоперационного периода (время активизации, длительность стационарного лечения), отдаленные клинические параметры [уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функциональное состояние по шкале ODI, качество жизни по анкете SF-36] и послеоперационные осложнения, послужившие причиной повторных госпитализаций и ревизионных вмешательств согласно классификации Dindo—Clavien [13].

Статистическая обработка результатов произведена с использованием 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 бинарных признаков.

Результаты и обсуждение

Проанализированы результаты хирургического лечения 80 респондентов (55 мужчин и 25 женщин) пожилого возраста с грыжей межпозвоночного диска смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника методиками микрохирургической дискэктомии и MI-TLIF. Общая информация о пациентах представлена в табл. 1. Сравнительный анализ показал, что группы были репрезентативны по всем анализируемым признакам ($p > 0,05$).

Межгрупповое сравнение интраоперационных параметров, времени активизации и сроков

Общие сведения о пациентах

Параметр		1-я группа, n=39	2-я группа, n=41	p
Возраст, годы, Me (Q ₂₅ –75)		69 (63; 76)	67 (61; 74)	0,17
Пациенты мужского пола, n (%)		27 (69,2)	28 (68,3)	0,92
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₂₅ –75)		27,2 (22,7; 29,1)	27,9 (23,1; 28,9)	0,43
Оценка по ASA, n (%)	I	13 (33,3)	15 (36,6)	0,21
	II	20 (51,3)	22 (53,7)	
	III	6 (15,4)	4 (9,7)	
Тип аномалии по А.Е. Castellvi, n (%)	ПА	12 (30,8)	14 (34,1)	0,11
	ПВ	7 (17,9)	8 (19,5)	
	ША	13 (33,3)	11 (26,8)	
	ШВ	5 (12,8)	7 (17,1)	
	IV	2 (5,2)	1 (2,5)	
Сопутствующая патология, n (%)	Сахарный диабет	3 (7,7)	2 (4,9)	0,42
	Артериальная гипертензия	5 (12,8)	7 (17,1)	
	Заболевание легких	2 (5,2)	1 (2,5)	
	Заболевание почек	1 (2,6)	2 (4,9)	
Катамнез наблюдения, мес, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		49 (41; 60)	47 (39; 62)	0,53

стационарного лечения у обследуемых пациентов показало статистически значимо меньшие значения в группе микрохирургической дискэктомии по сравнению с группой MI-TLIF: продолжительность операции — 50 (40; 65) и 82 (65; 118) мин соответственно ($\rho=0,03$); объем кровопотери — 15 (10; 30) и 50 (40; 80) мл соответственно ($\rho=0,01$); длительность стационарного лечения — 2 (1; 3) и 4 (2; 4) дня соответственно ($\rho=0,02$). При этом между группами зарегистрирован сопоставимый срок активизации пациентов — 1 (1; 2) день ($\rho=0,95$).

Анализ клинических исходов до операции и в отдаленном послеоперационном периоде представлен в табл. 2. Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий по всем изучаемым предоперационным данным ($\rho>0,05$). После операции отмечено статистически значимое улучшение состояния у пациентов обеих групп по клиническим параметрам ($\rho<0,05$). Сравнительный анализ отдаленных результатов выявил достоверно лучшие показатели по уровню болевого синдрома, ODI и SF-36 в группе MI-TLIF по сравнению с группой микрохирургической дискэктомии ($\rho<0,05$).

В табл. 3 представлены осложнения согласно классификации Dindo–Clavien [13]. Сравнительный анализ показал сопоставимое количество незначительных осложнений (Grade I, II, IIIA)

для 1-й ($n=6$, 15,4%) и 2-й ($n=7$, 17,1%) групп, $\rho=0,83$. При межгрупповом сравнении серьезных осложнений (Grade IIIB, IV и V) установлено статистически значимо большее их число в 1-й группе по сравнению со 2-й — 8 (20,5%) и 1 (2,4%) соответственно ($\rho=0,01$).

Необходимость в дополнительных хирургических вмешательствах была отмечена в 1-й группе: рецидив грыжи диска ($n=7$), фасет-синдром ($n=2$), дегенерация смежного сегмента ($n=1$) и сегментарная нестабильность ($n=1$); во 2-й группе — фасет-синдром ($n=2$), дегенерация смежного сегмента ($n=1$) и псевдоартроз ($n=1$). Доминирующей причиной реопераций после изолированной декомпрессии в отдаленном послеоперационном периоде являлся рецидив грыжи диска (63,6%).

На рис. 2 представлен клинический пример пациента пожилого возраста с левосторонней грыжей межпозвонкового диска L_{V-S_1} смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода ШВ по классификации А.Е. Castellvi, который был прооперирован минимально инвазивным декомпрессио-стабилизирующим способом.

В структуре вертебрологической патологии дегенеративные заболевания занимают доминирующие позиции, при этом морфофункциональные изменения поясничных сегментов выявляют у всех пациентов старше 60 лет [3, 22]. Физические на-

Таблица 2

Клинические показатели у пациентов обследуемых групп

Критерий	1-я группа, n=39		2-я группа, n=41		P _W до операции — отдаленный период		P _{M-U}	
	до операции	отдаленный период	до операции	отдаленный период	1-я группа	2-я группа	до операции	отдаленный период
	Болевой синдром по ВАШ в нижних конечностях, мм, Me (Q ₂₅₋₇₅)	89 (81; 95)	9 (4;15)	87 (82; 95)	6 (4;8)	<0,001	<0,001	0,71
Болевой синдром по ВАШ в поясничном отделе, мм, Me (Q ₂₅₋₇₅)	80 (69; 89)	12 (8;19)	82 (66; 91)	4 (3;6)	<0,001	<0,001	0,84	0,01
Функциональное состояние по ODI, баллы, Me (Q ₂₅₋₇₅)	74 (62; 86)	21 (14;28)	70 (60; 88)	6 (5,5; 8,0)	0,03	<0,001	0,36	0,002
Качество жизни по SF-36, физический компонент, баллы, Me (Q ₂₅₋₇₅)	23,42 (19,73; 26,07)	38,95 (35,55; 46,85)	22,07 (20,45; 25,88)	51,36 (49,17; 56,57)	0,04	0,003	0,67	0,01
Качество жизни по SF-36, психологический компонент, баллы, Me (Q ₂₅₋₇₅)	23,33 (21,11; 27,58)	43,25 (39,18; 47,52)	23,43 (20,63; 26,61)	55,81 (53,84; 59,07)	0,02	0,006	0,49	0,03

грузки, травмы, генетическая предрасположенность, наряду с естественными инволютивными изменениями позвоночно-двигательных сегментов, способствуют формированию грыж межпозвонковых дисков, стеноза позвоночного канала и сегментарной нестабильности [9, 17].

Микрохирургическая дискэктомия имеет относительно высокую клиническую эффективность в популяции вследствие минимальной травматичности хирургического вмешательства [30]. Установлено, что ограниченная дискэктомия увеличивает риск рецидива грыжи диска [8], тогда как более тотальное удаление межпозвонкового диска связано с коллапсом межтелового пространства, фораминальным стенозом со сдавлением нервных корешков или симптоматичным фасеточным синдромом [11].

Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства являются распространенными процедурами в хирургическом лечении пациентов с различными дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника [24]. В то же время, ригидная фиксация оперированных сегментов связана с ограничением подвижности поясничного отдела и изменением распределения осевой нагрузки позвоночника в целом, способствуя развитию дегенеративного заболевания смежного уровня, а также ассоциирована с большим повреждением мышечно-связочного аппарата [19].

Ригидная стабилизация считается операцией выбора для пациентов с многими дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника, у которых консервативное лечение оказалось неэффективным [6, 11]. При наличии сегментарной нестабильности пациенты имеют предсказуемое улучшение после спондилодеза [15, 24], но при её отсутствии ригидная стабилизация остается предметом серьезных дискуссий. В нашей клинической серии у пациентов старшей возрастной группы с аномалиями пояснично-крестцового перехода позвоночника без дооперационных рентгенологических признаков сегментарной нестабильности смежного сегмента, выполнение декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства ассоциировалось с меньшим количеством послеоперационных осложнений и лучшим отдаленным клиническим исходом.

Частота встречаемости аномалий пояснично-крестцового перехода позвоночника может достигать в популяции 35%, что указывает на необходимость прецизионного комплексного инструментального обследования пациентов на дооперационном этапе [28]. Наличие люмбосакральной

Осложнения по классификации Dindo–Clavien у пациентов обследуемых групп

Критерий	Описание	1-я группа, n=39	2-я группа, n=41	p
Grade I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологического лечения или хирургического вмешательства	0	2	0,16
Grade II	Требуется дополнительное лечение лекарственными средствами, переливание крови или полное парентеральное питание	3	2	0,60
Grade IIIA	Требуется хирургическое, эндоскопическое или рентгенологическое вмешательство без использования общей анестезии	3	3	0,94
Grade IIIB	Требуется хирургическое, эндоскопическое или рентгенологическое вмешательство под общей анестезией	8	1	0,01
Grade IVA	Опасное для жизни осложнение, требующее лечения в палате интенсивной терапии и реанимации с дисфункцией одного органа	–	–	–
Grade IVB	Опасное для жизни осложнение, требующее лечения в палате интенсивной терапии и реанимации с полиорганной недостаточностью	–	–	–
Grade V	Смерть пациента	–	–	–

дисгенезии значительно изменяет кинематику всего поясничного отдела и, в зависимости от типа аномалии, вызывает асимметричную нагрузку на межпозвонковый диск и дугоотростчатые суставы [12, 21]. Неврологическая симптоматика развивается за счет ускоренной дегенерации вышележащего сегмента над переходным пояснично-крестцовым позвонком [2]. Как указывалось ранее, существует риск ошибки предоперационного планирования и непра-

вильно подобранного способа хирургического лечения, а также связанной с этим высокой частоты ревизионных оперативных вмешательств [15].

Большинство современных источников литературы посвящено исследованию распространенности переходного пояснично-крестцового позвонка в популяции и оптимизации подходов к идентификации люмбосакральной дисгенезии. Результаты хирургического лечения у пациентов с пояснично-

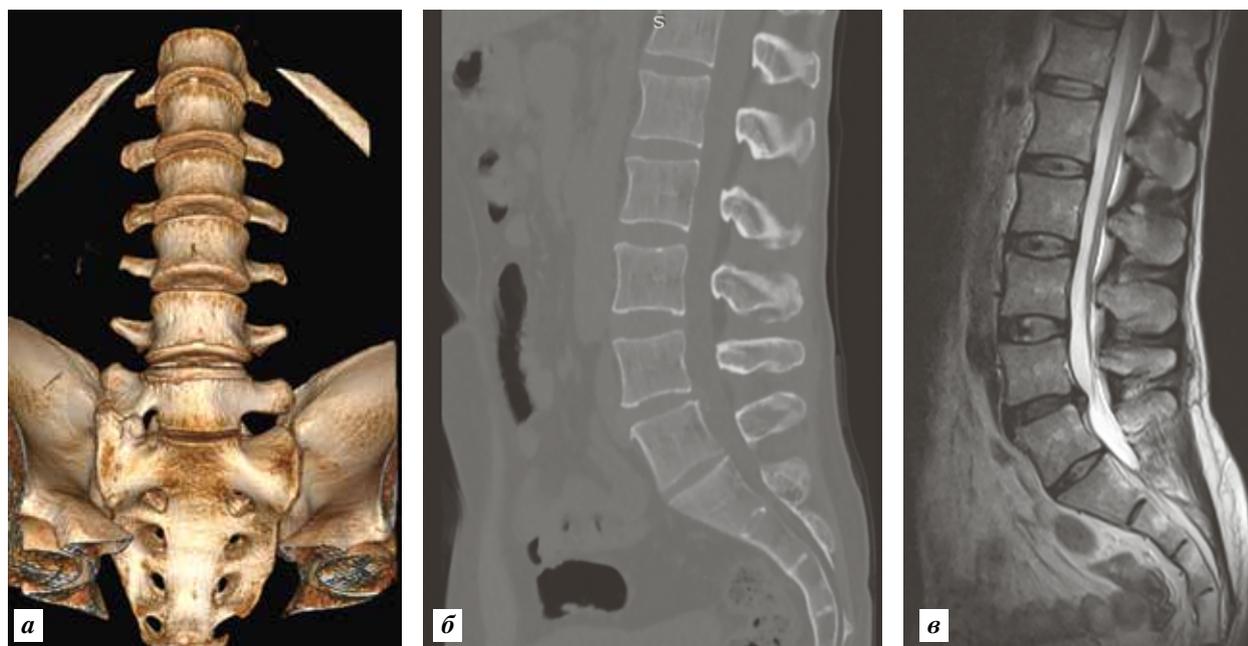
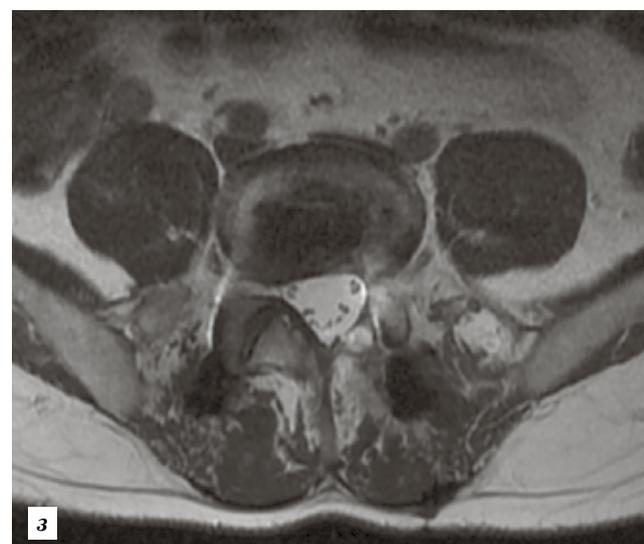
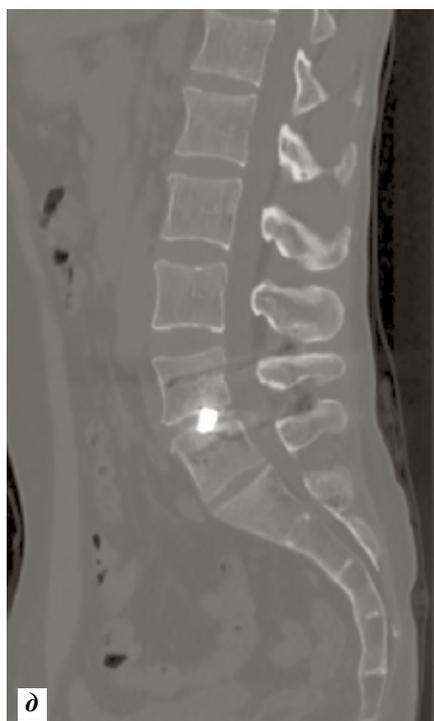
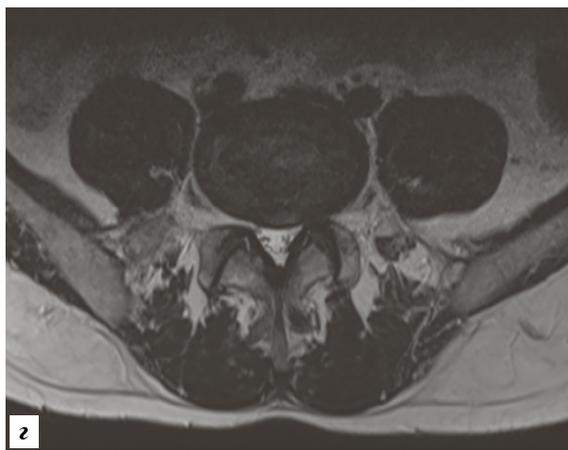


Рис. 2. Пациент Я., 62 года, с грыжей межпозвонкового диска в сегменте L_5-S_1 слева смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода по классификации А.Е. Castelli IIIВ, прооперированного с использованием реконструкции позвоночного канала слева, трансфораминального межтелового спондилодеза L_5-S_1 с транспедикулярной стабилизацией: а — предоперационная мультиспиральная КТ (МСКТ) поясничного отдела с 3D-реконструкцией; б — предоперационная МСКТ поясничного отдела в сагиттальной проекции; в — предоперационная МРТ поясничного отдела в сагиттальной проекции



крестцовыми аномалиями мало изучены, представлены отдельными клиническими случаями и небольшими ретроспективными сериями без детализации взаимосвязи послеоперационных исходов с видом аномалии и способом оперативного лечения.

Так, по результатам исследования Z. Barkhane и соавт. [10], у пациента пожилого возраста с наличием дисгенезии люмбосакральной области верифицировано клиническое улучшение после консервативного лечения стероидами. Использование изолированной декомпрессии без дискэктомии позволило эффективно ликвидировать фораминальное сдавление спинномозгового корешка на уровне аномалии [27]. По данным S. Santavirta и соавт. [25], использование заднебокового спондилодеза обладает схожими клиническими исходами по сравнению с изолированной декомпрессией без дискэктомии на уровне пояснично-крестцовой аномалии. Кроме этого, авторы заявляют о важности оценки патологии межпозвонкового диска на уровне аномалии: при отсутствии дегенеративных изменений показана резекция патологического сустава, при наличии таковых и при интактном смежном межпозвонковом диске рекомендован заднебоковой спондилодез. При этом D. Cawley и соавт. [15] указывают на то, что вентральные декомпрессивно-стабилизирующие методики в данной когорте пациентов являются безопасными и позволяют оптимизировать клинические исходы. По данным литературы, основные неудовлетворительные исходы регистрируют после изолированной микрохирургической декомпрессии спинномозгового корешка [25], эндоскопической экстрафораминальной декомпрессии [18] и заднего спондилодеза [16].

Таким образом, в настоящее время отсутствует абсолютная приоритетность в выборе способа хирургической коррекции у пациентов с аномалиями пояснично-крестцового перехода позвоночника [12]. Это особенно важно в когорте пожилого возраста с выраженными инволютивными и дегенеративными изменениями поясничных сегментов [22]. Для пациентов, не имеющих вышеперечисленных особенностей, существуют рекомендации использования микрохирургической дискэктомии и MI-TLIF, которые имеют разные цели и зада-

чи [24, 30]. При этом отсутствие сведений о применении данных операций в анализируемой группе указывает на необходимость поиска оптимального хирургического способа с учетом нарушенной биомеханики и морфоструктурных изменений.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором сравниваются клинические результаты методик микрохирургической дискэктомии и MI-TLIF при оперативном лечении грыж поясничных межпозвонковых дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода. Кроме этого, в специализированной литературе мы не встретили исследований, сравнивающих результаты микродискэктомии и минимально инвазивного декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства у пациентов пожилого возраста с одноуровневой грыжей межпозвонкового диска.

В проведенной клинической серии у пожилых пациентов с грыжами межпозвонковых дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода выявлены лучшие отдаленные показатели уровня болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях, функционального состояния по ODI и качества жизни по SF-36 в минимальном трехлетнем катамнезе после MI-TLIF по сравнению с микрохирургической дискэктомией.

По-нашему мнению, тактико-хирургические подходы к оказанию специализированной нейрохирургической помощи пациентам пожилого возраста с данной патологией должны включать выбор в пользу радикального минимально инвазивного декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства для улучшения отдаленных клинических исходов и снижения риска ревизионных вмешательств.

Ограничения исследования: 1) одноцентровый характер исследования с ретроспективным дизайном; 2) отсутствие для анализа данных в промежуточном послеоперационном периоде; 3) отсутствие анализа других способов декомпрессии и декомпрессивно-стабилизирующих методик; 4) недоступность информации о послеоперационной реабилитации и общем послеоперационном ведении, поэтому эффект реабилитации не мог быть включен.

Рис. 2. Окончание. Пациент Я., 62 года, с грыжей межпозвонкового диска в сегменте L₄–S₁ слева смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода по классификации A.E. Castellvi III B, прооперированного с использованием реконструкции позвоночного канала слева, трансфораминального межтелового спондилодеза L₄–S₁ с транспедикулярной стабилизацией: г — предоперационная МРТ поясничного отдела в аксиальной проекции; д — послеоперационная МСКТ поясничного отдела в сагиттальной проекции; е — послеоперационная МРТ поясничного отдела в сагиттальной проекции; ж — послеоперационная МСКТ поясничного отдела в аксиальной проекции; з — послеоперационная МРТ поясничного отдела в аксиальной проекции

Несмотря на эти ограничения, к сильным сторонам исследования можно отнести новизну полученных данных, а также продолжительный минимальный трехлетний период наблюдения за большой однородной популяцией пациентов с одним диагнозом, прооперированных одной хирургической бригадой.

Заключение

Использование методики минимально инвазивного трансфораминального спондилодеза позволяет достичь лучших отдаленных клинических исходов и меньшего числа серьезных осложнений в сравнении с микрохирургической дискэктомией при лечении грыж межпозвоночных дисков смежного уровня с аномалией пояснично-крестцового перехода позвоночника у пациентов пожилого возраста.

Необходимо продолжение исследований, в том числе проспективных рандомизированных, посвященных сравнительному анализу нейрохирургических методик при различных дисгенезиях люмбосакральной области, в том числе на большем числе респондентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Асфандиярова Н.С., Дашкевич О.В., Заикина Е.В. и др. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области // Клиницист. 2017. Т. 11, № 3–4. С. 65–72.
2. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Бирючков М.Ю. и др. Анализ неудовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов с аномалиями пояснично-крестцового перехода позвоночника // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2022. Т. 86, № 1. С. 39–47.
3. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А., Бельых Е.Г. Применение измеряемого коэффициента диффузии в диагностике дегенерации поясничных межпозвоночных дисков у пациентов пожилого и старческого возраста методом диффузионно-взвешенной МРТ // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 1. С. 103–109.
4. Гизатуллин Ш.Х., Кристостуров А.С., Давыдов Д.В. и др. Сравнение эндоскопических и открытых методов хирургического лечения стеноза позвоночного канала пояснично-крестцового отдела: систематический обзор литературы // Хир. позвоночника. 2022. Т. 19, № 1. С. 46–55.
5. Гуляев Д.А., Курносков И.А., Годанюк Д.С. и др. Влияние копинг-стратегий пациентов пожилого и старческого возраста на исходы лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 3. С. 410–416.
6. Сериков В.В., Мануковский В.А., Виссарионов С.В. и др. Нейроортопедический подход в лечении дегенеративных стенозов при короткосегментарных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах на нижнепоясничном отделе позвоночника // Соврем. пробл. науки и образования. 2023. № 1. С. 62.
7. Халепа Р.В., Климов В.С., Рзаев Д.А.О. и др. Хирургическое лечение пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным центральным стенозом позвоночного канала на поясничном уровне // Хир. позвоночника. 2018. Т. 15, № 3. С. 73–84.
8. Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Смирнов И.И. и др. Рецидив грыж диска после поясничной микродискэктомии // Врач. 2021. Т. 32, № 7. С. 25–31.
9. Al Jammal O.M., Shahrestani S., Delavar A. et al. Demographic predictors of treatments and surgical complications of lumbar degenerative diseases: An analysis of over 250,000 patients from the National Inpatient Sample // Medicine (Baltimore). 2022. Vol. 101, № 11. P. e29065.
10. Barkhane Z., Belaaroussi S., Foudail M. Bilateral Bertolotti's Syndrome: A Case Report of an Uncommon Presentation of Chronic Low Back Pain in an Elder Patient // Cureus. 2022. Vol. 14, № 7. P. e26569.
11. Belykh E., Krutko A.V., Baykov E.S. et al. Preoperative estimation of disc herniation recurrence after microdiscectomy: predictive value of a multivariate model based on radiographic parameters // Spine J. 2017. Vol. 17, № 3. P. 390–400.
12. Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Shepelev V.V. et al. Prevalence of lumbosacral transitional vertebra among 4816 consecutive patients with low back pain: A computed tomography, magnetic resonance imaging, and plain radiographic study with novel classification schema // J. Craniovertebr. Junction. Spine. 2023. Vol. 14, № 1. P. 35–43.
13. Camino Willhuber G., Elizondo C., Slullitel P. Analysis of Postoperative Complications in Spinal Surgery, Hospital Length of Stay, and Unplanned Readmission: Application of Dindo-Clavien Classification to Spine Surgery // Global Spine J. 2019. Vol. 9, № 3. P. 279–286.
14. Castellvi A.E., Goldstein L.A., Chan D.P. Lumbosacral transitional vertebrae and their relationship with lumbar extradural defects // Spine. 1984. Vol. 9, № 5. P. 493–495.
15. Cawley D.T., Shafafy R., Agu O., Molloy S. Anterior spinal fusion (ALIF/OLIF/LLIF) with lumbosacral transitional vertebra: A systematic review and proposed treatment algorithm // Brain Spine. 2023. Vol. 3. P. 101713.
16. Chang C.J., Chiu Y.P., Ji H.R. et al. Surgical interventions for Bertolotti's syndrome: case report and review of unsatisfactory cases in the literature // BMC Surg. 2022. Vol. 22, № 1. P. 36.
17. De C., De C. Impact of Concomitant Spinal Canal Stenosis on Clinical Presentation of Adult Onset Degenerative Lumbar Spondylolisthesis: A Study Combining Clinical and Imaging Spectrum // Cureus. 2021. Vol. 13, № 11. P. e19536.
18. Heo D.H., Sharma S., Park C.K. Endoscopic Treatment of Extraforaminal Entrapment of L5 Nerve Root (Far Out Syndrome) by Unilateral Biportal Endoscopic Approach: Technical Report and Preliminary Clinical Results // Neurospine. 2019. Vol. 16, № 1. P. 130–137.
19. Hu X., Yan L., Jin X. et al. Endoscopic Lumbar Interbody Fusion, Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion, and Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion for the Treatment of Lumbar Degenerative Diseases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Global Spine J. 2024. Vol. 14, № 1. P. 295–305.
20. Jacob A.M., Yadav S.K., Elhence A. et al. Evaluation of spinopelvic parameters in patients with lumbosacral transitional vertebra: a cross sectional and comparative study // Amer. J. Neurodegener. Dis. 2023. Vol. 12, № 4. P. 123–132.
21. Jat S.K., Srivastava A., Malhotra R. et al. Prevalence of lumbosacral transitional vertebra in patients with chronic low back pain: a descriptive cross-sectional study // Amer. J. Neurodegener. Dis. 2023. Vol. 12, № 3. P. 89–96.
22. Liu L., Dong J., Wang D. et al. Clinical Outcomes and Quality of Life in Elderly Patients Treated with a Newly Designed Double Tube Endoscopy for Degenerative Lumbar Spinal Stenosis // Orthop. Surg. 2022. Vol. 14, № 7. P. 1359–1368.
23. Lubelski D., Feghali J., Nowacki A.S. et al. Patient-specific prediction model for clinical and quality-of-life outcomes after lumbar spine surgery // J. Neurosurg. Spine. 2021. Vol. 34, № 4. P. 580–588.
24. Rathbone J., Rackham M., Nielsen D. et al. A systematic review of anterior lumbar interbody fusion (ALIF) versus posterior

lumbar interbody fusion (PLIF), transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF), posterolateral lumbar fusion (PLF) // *Europ. Spine J.* 2023. Vol. 32, № 6. P. 1911–1926.

25. *Santavirta S., Tallroth K., Ylinen P., Suoranta H.* Surgical treatment of Bertolotti's syndrome. Follow-up of 16 patients // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1993. Vol. 112, № 2. P. 82–87.

26. *So T.Y., Diacinti D., Leung J.C.S.* et al. Lower Prevalence and Severity of Degenerative Changes in the Lumbar Spine in Elderly Hong Kong Chinese Compared with Age-Matched Italian Caucasian Women // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2022. Vol. 47, № 24. P. 1710–1718.

27. *Ugokwe K.T., Chen T.L., Klineberg E., Steinmetz M.P.* Minimally invasive surgical treatment of Bertolotti's Syndrome:

case report // *Neurosurgery*. 2008. Vol. 62 (5 Suppl. 2). P. ONSE454–ONSE455.

28. *Vinha A., Bártolo J., Lemos C.* et al. Lumbosacral transitional vertebrae: prevalence in a southern European population and its association with low back pain // *Europ. Spine J.* 2022. Vol. 31, № 12. P. 3647–3653.

29. *White III A. A., Panjabi M.M.* *Clinical Biomechanics of the Spine* (2nd ed.). Lippincott: Philadelphia, PA, USA, 1990. P. 23–45.

30. *Zhang T., Guo N., Wang K.* et al. Comparison of outcomes between tubular microdiscectomy and conventional microdiscectomy for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Orthop. Surg. Res.* 2023. Vol. 18, № 1. P. 479.

Поступила в редакцию 05.01.2024

После доработки 06.02.2024

Принята к публикации 10.02.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 50–59

*V.A. Byvaltsev^{1,2,3}, A.A. Kalinin^{1,2}, D.V. Hozeev¹, R.A. Kundubaev⁴,
Yu.Ya. Pestryakov¹, M.Yu. Birguchkov⁴*

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF MICRODISCECTOMY AND MINIMALLY INVASIVE TRANSFORAMINAL LUMBAR INTERBODY FUSION IN THE TREATMENT OF ADJACENT-LEVEL INTERVERTEBRAL DISC HERNIATIONS WITH LUMBOSACRAL TRANSITIONAL VERTEBRA IN ELDERLY PATIENTS

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», 10 Botkin str., Irkutsk 664005; ³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100 micr. Jubileinyi, Irkutsk 664049; ⁴ Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, 68 Maresjev str., Aktobe 030019, Kazakhstan

The purpose of the study was a comparative analysis the effectiveness of microsurgical discectomy and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion in the treatment of disk herniation adjacent to the anomaly of the lumbosacral junction segment in elderly patients. The study included 80 elderly patients (over 60 years old), divided into two groups: the 1st — ($n=39$) who underwent microsurgical discectomy; the 2nd — patients ($n=41$) operated on using minimally invasive transforaminal interbody fusion and percutaneous transpedicular stabilization (MI-TLIF). For the comparative analysis, we used gender characteristics (gender, age), constitutional characteristics (BMI), degree of physical status according to ASA, intraoperative parameters of interventions and the specificity of postoperative patient management, clinical data, and the presence of complications. Long-term outcomes were assessed at a minimum follow-up of 3 years. As a result, it was found that the use of MI-TLIF allows achieving better long-term clinical outcomes, fewer major complications in comparison with the microsurgical discectomy technique in the treatment of disc herniation adjacent to the anomaly of the lumbosacral junction segment in elderly patients.

Key words: *lumbar spine, elderly age, degenerative diseases, anomalies of the lumbosacral junction, lumbosacral transitional vertebra, microsurgical discectomy, transforaminal interbody fusion with transpedicular stabilization, minimally invasive spinal surgery*

Е.С. Лаптева, А.Л. Арьев, Ю.А. Сафонова, Д.С. Дьячкова-Герцева

ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: ВАЖНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: les67@mail.ru

Основу здорового старения составляет профилактика инвалидности. В современном медицинском использовании гериатрический синдром относится к совокупности симптомов и признаков с единственной основной причиной, которая, может быть, пока неизвестна. Гериатрические синдромы же относятся к многофакторным состояниям здоровья и возникают, когда накопленные последствия нарушений в нескольких системах делают пожилого человека уязвимым к ситуационным изменениям. Использование термина «синдром» в гериатрии подчеркивает множественные причины единого проявления, включающие обилие факторов с вовлечением нескольких органов и систем, и характеризуется уникальными особенностями распространенных проблем со здоровьем у пожилых людей. Именно гериатрические синдромы могут оказывать существенное влияние на качество жизни и инвалидность. Поэтому в гериатрии необходимо раннее выявление данных медицинских состояний при использовании таргетной гериатрической оценки. Понимание сущности и терминологии гериатрических синдромов, правильное их позиционирование и интерпретация являются крайне актуальной проблемой. Основной целью представленного обзора как раз и является попытка ответить на эти вопросы. Кроме того, до настоящего времени не определено, нужно ли включать в диагноз гериатрические синдромы (исключение составляет лишь синдром саркопении, который в 2016 г. официально был включен в МКБ-10).

Ключевые слова: гериатрические синдромы, старение населения, возраст-ассоциированная патология, комплексная гериатрическая оценка, мультифакториальные состояния

Ожидаемая продолжительность жизни людей старше трудоспособного возраста значительно возросла благодаря улучшению условий жизни и повышению качества и эффективности медицинских технологий. В западных странах средняя продолжительность жизни женщин увеличилась с 70 до 82 лет, а мужчин — до 80 лет [33]. Численность населения мира к 2030 г. может вырасти примерно до 8,5 млрд, а в последующие два десятилетия увеличится на 1,18 млрд и достигнет 9,7 млрд к 2050 г. [34]. По прогнозам, числен-

ность людей 65 лет и старше в мире увеличится более чем в 2 раза — с 761 млн в 2021 г. до 1,6 млрд к 2050 г. Число людей 80 лет и старше будет расти еще быстрее. Старение населения — необратимая глобальная тенденция. Она является неизбежным результатом демографического перехода — курса к увеличению продолжительности жизни и уменьшению числа семей, — который происходит даже в странах с относительно молодым населением. В 2021 г. каждый десятый человек во всем мире был в возрасте 65 лет и старше [35].

Генеральная Ассамблея ООН объявила 2021–2030 гг. десятилетием здорового старения и поручила ВОЗ возглавить его осуществление. В течение этих 10 лет будут проводиться различного рода мероприятия, направленные на сокращение неравенства в отношении здоровья и улучшение жизни пожилых людей, их семей и общин посредством коллективных действий в четырех областях: изменение нашего мышления, чувств и действий с учетом возраста и эйджизма; развитие сообществ таким образом, чтобы способствовать развитию способностей пожилых людей; предоставление ориентированного на человека комплексного ухода и первичных медико-санитарных услуг, учитывающих интересы пожилых людей; предоставление пожилым людям, которые в этом нуждаются, доступа к качественному долгосрочному уходу [32]. Все перечисленные стремления не могли не отразиться на преобладающих направлениях в гериатрии. И, наверное, самой главной проблемой в этой специальности является выявление и курация связанных с возраст-ассоциированной патологией медицинских состояний или «гериатрических синдромов».

В отличие от возможности прожить дольше при хорошем качестве жизни, многие пожилые пациенты на практике страдают от многочисленных заболеваний, слабости и инвалидности, что приводит к госпитализации и переводу в дома престарелых [29]. У пожилых пациентов наблюдают снижение физио-

логического резерва и часто развиваются хронические заболевания, иногда приводящие к слабости, инвалидности и гериатрическим синдромам/гериатрическим синдромам [18]. Роль синдрома в клинической медицине постоянно возрастает. В этом факте усматривают несколько причин: 1-я — синдромный подход к осмыслению патологии человека в ущерб нозологическому, принятому в отечественной медицине с момента ее становления; 2-я — субординация с клинической практикой Международной статистической классификации болезней и травм, известной чаще как МКБ-10 и очередных переосмотров, где большинство нозологических единиц имеют форму синдрома; 3-я — недостаток знаний у клиницистов о происхождении и свойствах синдрома [11]. Что же такое синдром? Слово «синдром», по-видимому, появилось в английском переводе книги Галена примерно в 1541 г. [17]. Это производное от греческих корней *σύν* (что означает «вместе») и *δρομος* (что означает «бег»), обычно обозначает совпадение или совместное проявление постоянных аномальных признаков или симптомов. Термин «синдром» «имеет своей философской основой не конкретные факторы заболевания, а цепь физиологических процессов, прерывание которых в любой точке приводит к одному и тому же конечному нарушению функции организма» [19].

Таким образом, синдром — это совокупность симптомов, объединенных общим патогенезом и характеризующих определенное патологическое состояние организма, в основе развития которого могут быть: структурные изменения организма, например синдром клапанного порока сердца (это анатомические синдромы); функциональные изменения, например синдром артериальной гипертензии (это функциональные синдромы); некоторые патологические состояния всего организма (это общие синдромы), например лихорадка, синдром инфекционно-воспалительного процесса. Кроме этого, выделяют также простые и сложные, большие синдромы. Большие синдромы представляют собой комплекс патогенетически связанных между собой симптомов и синдромов. Например, в синдром терминальной почечной недостаточности (уремии) входит более 10 синдромов, такие как анемический, полисерозит, неврологический и т. д. Все они детерминируются (определяются) одним механизмом — самоотравлением организма азотистыми шлаками, которые не выводятся пораженными почками. Также существуют эпонимические симптомы и синдромы (признаки, получившие свое название от собственных имен исследователей, впервые их

описавших, литературных или мифологических персонажей и т. д.) [6].

В этой связи, что же такое гериатрический синдром? Термин «гериатрический синдром» используют для выделения клинических или медицинских состояний у людей пожилого и старческого возраста, отличных от категории «заболевание». Гериатрические синдромы — это многофакторные состояния, формирующиеся в ответ на снижение функционирования многих органов и систем [7, 10, 24, 28]. Термин «гериатрический синдром» был впервые введен в 1909 г. и стал ключевым понятием в гериатрии. В середине XX в. врач из Великобритании Бернард Исаак (1924–1995) выделил четыре синдрома, которые он назвал «гериатрическими гигантами» — *immobility* (ограничение мобильности), *instability* (трудность поддержания равновесия), *incontinence* (недержание) и *intellectual impairment* (когнитивные нарушения).

Первоначальным определением гериатрического синдрома были «состояния, с которыми сталкиваются пожилые люди, которые возникают периодически, могут быть вызваны острыми нарушениями и часто связаны с последующим функциональным снижением» [27]. Однако в начале XXI в. несколько авторов модифицировали это понятие и определили гериатрические синдромы как состояния, при которых симптомы развиваются, когда совокупный эффект нескольких нарушений в разных областях ставит под угрозу компенсаторные способности и резерв, а конечным результатом является единая феноменология [20, 23]. Одно из последних определений термина «гериатрический синдром» таково: клинические состояния у пожилых людей, которые не подпадают под категории заболеваний, но широко распространены в пожилом возрасте, они мультифакториальны, связаны с многочисленными сопутствующими заболеваниями и неблагоприятными исходами и поддаются лечению только при использовании многомерного подхода [15]. Термин «гериатрический синдром» является широко используемым, но нечетко определенным понятием как у терапевтов, так и гериатров. Многие состояния получили название «гериатрических синдромов», включая бред, слабость, депрессию, головокружения, рвоту, падения, нарушения походки, потерю слуха, бессонницу, недержание мочи, нарушения речи, функциональную зависимость, проблемы с нижними конечностями, проблемы с полостью рта и зубами, проблемы недоедания, остеопороза, боли, пролежней, сексуальной дисфункции, обмороков и потерю зрения. Это

создает впечатление, что любое часто встречающееся состояние у пожилых людей является гериатрическим синдромом. Возможно ли это? [18].

Термин «синдром» в применении к гериатрическим заболеваниям вступает в противоречие с традиционным его употреблением. Одним из ранних определений гериатрических синдромов был комплекс состояний у пожилых, чаще немощных людей, который был спровоцирован обострениями хронической патологии, и все это приводило к последующему системному функциональному снижению. Ясно, что состояния, связанные с характеристиками в нескольких областях (сердечно-сосудистая, неврологическая, сенсорная, психологическая и связанная с приемом лекарств), не соответствуют традиционному определению синдрома [14]. В последнее время гериатрические синдромы рассматривают как состояния, при которых «предполагается, что они возникают не только в результате отдельных заболеваний, но и в результате накопленных нарушений в многочисленных системах» [31], и развиваются при накоплении эффекта этих нарушений во многих областях, ставя под угрозу компенсаторные способности [26, 30]. Это является отходом от традиционного использования этиопатогенетического понятия «синдром».

Термин «синдром» применительно к гериатрическим состояниям интерпретируется обратной стороной традиционного употребления, поскольку результатом является единая феноменология, а не спектр симптомов и признаков, и это результат многочисленных, а не единичных нарушений. В гериатрических синдромах имеются многочисленные нарушения, которые «сливаются вместе», вызывая единую феноменологию.

Применение термина «синдром» к многофакторным заболеваниям у пожилых людей вводит в заблуждение тех, кто мыслит традиционными категориями, поскольку в этом случае не будет фигурировать конкретная патология, которую должен идентифицировать и потенциально лечить врач. Это может привести к выводу, что гериатрический синдром — это «обычное сопутствующее явление старения; что может не быть конкретного заболевания, которое можно было бы идентифицировать, а вместо него — неопределенные изменения настроения или функций» [16]. В результате возникает ощущение фрустрирующего состояния, при котором нет четкого диагностического подхода и нет надежды на возможность улучшения здоровья больного. И поставщик услуг (гериатрическая служба/медицинская служба) может упустить тот

важный момент, что при многофакторных состояниях здоровья у пожилых людей обычно существует множество возможностей для улучшения клинической симптоматики.

По мнению J.M. Flacker, одним из решений может быть отказ от термина «синдром» для обозначения проблем пожилых людей и создание нового термина. «Поскольку многие проблемы со здоровьем у пожилых людей обусловлены множеством факторов и множеством проблем со здоровьем, использование греческого слова “коинонео” (κοινοneo/κοινωνέω), что означает “делать вместе, разделять, принимать участие в чем-либо с другим, делать совместно”, представляется вполне уместным». Термин «гериатрический синкойнон» мог бы заменить принятый сегодня термин «гериатрический синдром», «однако введение нового языка или понятия сопряжено с трудностями, поскольку врачи вряд ли легко изменят свою терминологию»!

Другой подход заключается в том, чтобы создать более глубокое понимание специфики синдрома в контексте гериатрической медицины. Это требует точности выражения и настойчивости от преподавателей и практиков гериатрической медицины. В частности, состояния являются гериатрическими синдромами, если они многофакторны, встречаются преимущественно у пожилых людей и являются результатом взаимодействия идентифицируемых нарушений, характерных для конкретного пациента, и идентифицируемых ситуационных стрессоров. Вмешательства, направленные на улучшение способствующих факторов, приводят к снижению частоты или тяжести рассматриваемого состояния. Делирий, падения и недержание мочи могут быть признаны гериатрическими синдромами в соответствии с этим определением. Другие состояния могут квалифицироваться как результат дополнительных исследований. Представление о том, что такие гериатрические состояния возникают из-за «неопределимых нарушений настроения или функций», становится все более несостоятельным, но задача практиков и исследователей в области ухода за пожилыми людьми — продемонстрировать остальному медицинскому сообществу почему это так.

Так или иначе, термин «гериатрический синдром» укоренился в медицинской практике за рубежом и у нас. По мнению A. Aidoud и соавт., концепция «гериатрический синдром» требует отказа от традиционного медицинского использования термина «синдром» (то есть набора симптомов с единственной основной причиной) [13]. Многие возраст-ассоциированные

заболевания, и в первую очередь сердечно-сосудистые, возникают в результате кумулятивного синергического воздействия отдельных заболеваний на системы многих органов; когда организм больше не может компенсировать их, последствия, в конечном итоге, выражаются в виде одного симптома (рис. 1) [20]. Совокупность изменений в системе приводит к нарушению функции. При накоплении этих нарушений или при наличии дополнительного стресса функция утрачивается и развивается гериатрический синдром. Накопление гериатрических синдромов приводит к общему преморбидному состоянию (то есть frailty/хрупкости).

Количество гериатрических синдромов или медицинских состояний с каждым годом становится все больше [4, 21]. Их число уже перевалило за 85! Можно ожидать, что их количество будет только возрастать. В качестве примера введения в практику новых гериатрических синдромов можно упомянуть недавно появившиеся — «слабость полости

рта» [8, 9, 25], постковидный синдром [1, 3], одиночество [2]. Ни в коем случае не критикуя авторов, представляющих новые гериатрические синдромы или медицинские состояния, можно предположить, что данная тенденция может довести и до абсурда. Так можно договориться и до введения таких синдромов, как «слабость руки или ноги» вместо конкретной нозологической формы, или «слабость головы» вместо когнитивного дефицита. Бесспорно, значимость и прогностическую ценность вновь появляющихся синдромов покажет время. В любом случае должна быть определена «золотая середина». Гериатры не должны впадать в крайности. Необходимо четко определиться с наиболее прогностически значимыми гериатрическими синдромами [5]. Е. Ates Vulut и соавт. в статье «Частота встречаемости гериатрических синдромов в зависимости от возрастных групп: опыт одного центра в Турции в период с 2013 по 2017 г.» выделил девять основных синдромов (рис. 2, 3) [12]. В работе

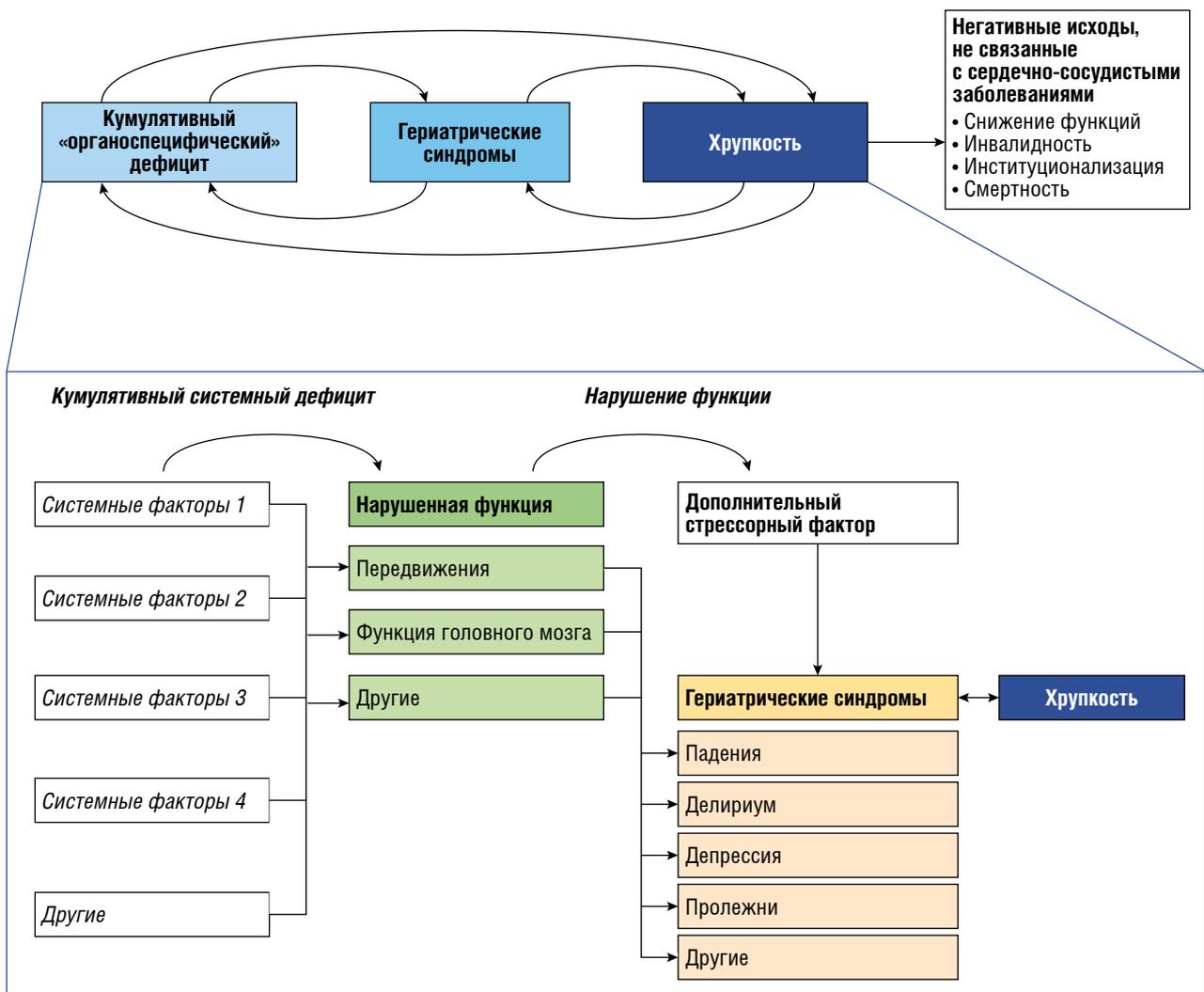


Рис. 1. Концептуальное определение гериатрического синдрома

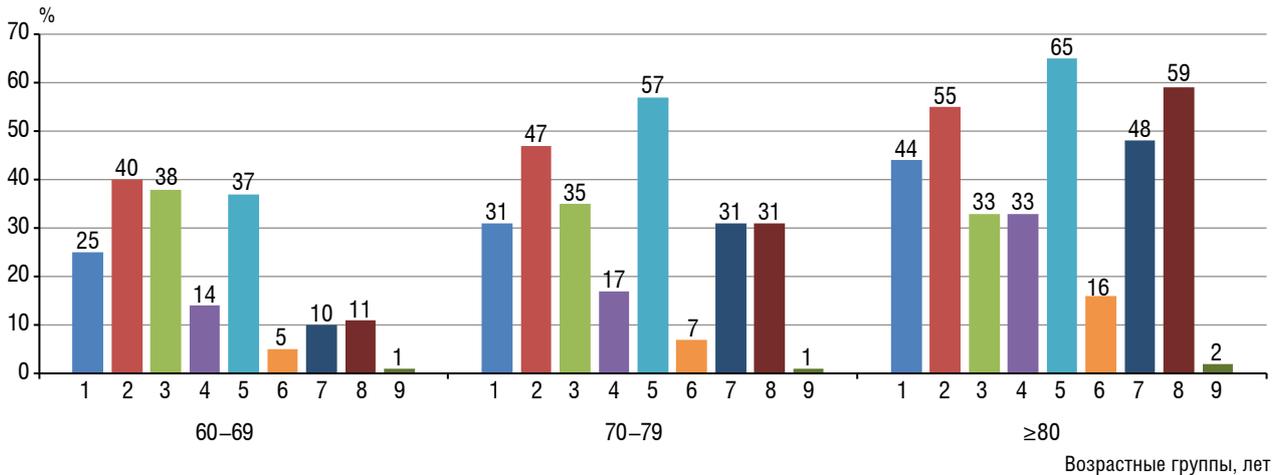


Рис. 2. Частота встречаемости гериатрических синдромов в старших возрастных группах: 1 — падения; 2 — недержание мочи; 3 — депрессия; 4 — деменция; 5 — полифармация; 6 — мальнутриция; 7 — хрупкость; 8 — саркопения; 9 — пролежни

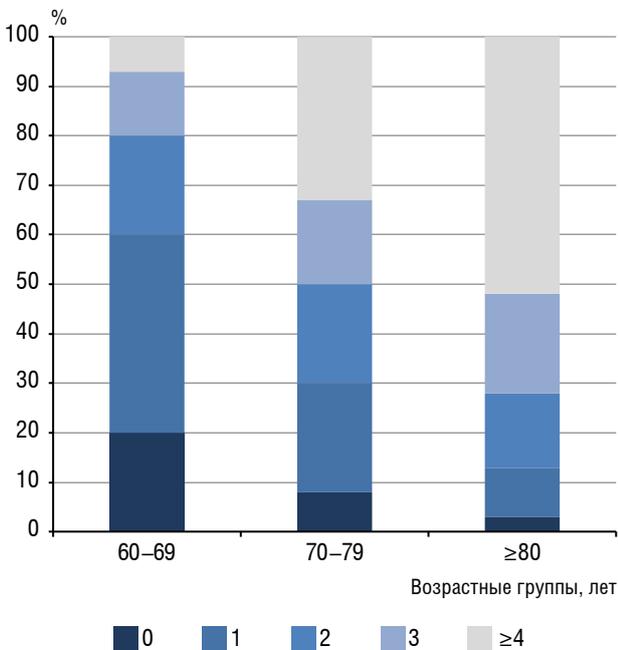


Рис. 3. Общее количество гериатрических синдромов по возрастным группам

А. Aïdoud и соавт. был представлен обзор распространенных проблем со здоровьем, затрагивающих пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (таблица).

С.К. Liu и соавт. проанализировали в своей работе гериатрические синдромы и связанное со здоровьем качество жизни пожилых людей с ХБП [22]. Складывается впечатление, что узкоспециализированные врачи (кардиологи, нефрологи, онкологи и другие) выделяют определенный перечень гериатрических синдромов, наиболее значимый в клиническом и медико-социальном про-

гнозировании исходов и реабилитации конкретной нозологической единицы.

Заключение

Таким образом, «гериатрический синдром» — это термин, который часто используют для обозначения распространенных состояний здоровья у пожилых людей, которые не вписываются в четкие категории заболеваний, обусловленных конкретными органами и системами организма, и чаще всего имеют многофакторные причины. В этот список входят такие состояния, как когнитивные нарушения, делирий, недержание мочи, недоедание, падения, нарушения походки, пролежни, нарушения сна, сенсорные расстройства, усталость, головокружение и др. Эти состояния могут оказывать существенное влияние на качество жизни и приводить к инвалидности. Гериатрические синдромы или медицинские состояния лучше всего выявляются в ходе гериатрической оценки. Однако батарея гериатрических тестов/скрининг локальных гериатрических синдромов должны быть индивидуализированы под конкретную нозологическую форму. Поэтому необходимо применять таргетную гериатрическую оценку. Еще раз следует подчеркнуть, что изучение распространенности гериатрических синдромов, осознание их значимости, так же как и разработка мер по их профилактике для увеличения времени «здорового функционирования» и предотвращения преждевременного старения, является задачей номер один в современной медицине, особенно в практике врача-гериатра.

Конфликт интересов отсутствует.

Распространенные проблемы со здоровьем у пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)

Гериатрическое состояние	Определение	Распространенность у взрослых старше 65 лет, %	Актуальные эпидемиологические данные у пожилых людей	Прогноз и клинические последствия
Мультиморбидность	Существование двух или более хронических заболеваний	30–83	Различные сочетания хронических заболеваний; чаще всего регистрируют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональный статус и качество жизни • Полипрагмазия • Падения • Использование медицинской помощи • Смертность
Полипрагмазия	Одновременное применение более пяти лекарственных препаратов; чрезмерная полипрагмазия ≥ 10 препаратов	26,3–40	Чрезмерная полипрагмазия $\approx 10\%$; заболеваемость в 3 года — 53–87%; чаще всего сообщалось о приеме сердечно-сосудистых препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные лекарственные реакции • Институционализация • Обострение других заболеваний • Госпитализация • Смертность
Гериатрический синдром	Нарушение функции из-за кумулятивного синергетического воздействия на различные системы органов	10–60 (не менее одного гериатрического синдрома)	Распространенность у стационарных пациентов с острыми ССЗ — 60%	<ul style="list-style-type: none"> • Хрупкость • Функциональный статус и качество жизни • Госпитализация • Смертность
Хрупкость	Состояние сниженного физиологического резерва в многоорганных системах, повышающее восприимчивость к стрессовым событиям	10	ССЗ — 10–60%; тяжелая ИБС — 50%; важный прогностический фактор у пожилых пациентов с ССЗ	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональный статус и качество жизни • Падения • Госпитализация • Смертность

Литература

1. Арьев А.Л., Лаптева Е.С. Постковидный синдром — гериатрическая проблема?! Тезисы докладов II Санкт-Петербургского геронтологического форума «Актуальные проблемы геронтологии и приоритеты государственной политики в сфере медико-социальной поддержки граждан старшего поколения в России» // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 1. С. 150–151.
2. Ильницкий А.Н., Крохмалева Е.В., Коршун Е.И. Одиночество как новый гериатрический синдром: фокус на питание // Клини. геронтол. Т. 24, № 5–6. С. 8–13.
3. Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Арьева Г.Т. и др. Роль гериатрической службы в диагностике и мониторинге исходов постковидного синдрома // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 2. С. 191–205.
4. Гериатрические синдромы: Рук. для врачей / Под ред. Е.С. Лаптевой, А.Л. Арьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
5. Свидетельство о регистрации базы данных. Междисциплинарная информационно-аналитическая база данных для выявления и мониторинга гериатрических синдромов «Юпитер»: № 2022620035; заявл. № 2021622014 от 29.09.2021; опублик. 10.01.2022 / Правообладатель: Е.С. Лаптева, Д.С. Дьячкова-Герцева, В.В. Владимиров, А.Л. Арьев.
6. Синдромная диагностика в клинике внутренних болезней: Метод. пособие. Краснодар, 2014.
7. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Ерусланова К.А. и др. Распространенность гериатрических синдромов у слабых пациентов и риски смертности // Front. Med. 2023. Vol. 10. 1165709. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1165709>
8. Турушева А.В., Фролова Е.В., Ткачева О.Н. и др. Состояние полости рта, старческая астенция и уровень физического функционирования: есть ли связь? // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 4 (12). С. 250–259. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-250-259>
9. Фролова Е.В., Турушева А.В., Трезубов В.Н. и др. Здоровое старение и состояние полости рта // Рос. семейный врач. 2023. Т. 27, № 1. С. 5–14. <https://doi.org/10.17816/RFD312945>
10. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Леч. дело. 2017. № 1. С. 6–15.
11. Чернобай Г.Н., Стихурова М.В., Чернобай А.Г. и др. Происхождение и свойства синдрома // Мед. в Кузбассе. 2005. № 4. С. 236–238.
12. Ates Bulut E., Soysal P., Isik A.T. Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017 // Clin. Interv. Aging. 2018. Vol. 13. P. 1899–1905. <https://doi.org/10.2147/CIA.S180281>
13. Aïdoud A., Gana W., Poitou F. et al. High Prevalence of Geriatric Conditions Among Older Adults with Cardiovascular Disease // J. Amer. Heart Ass. 2023. Vol. 12, № 2. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026850>
14. Cheng J.S. Chronic dizziness in older adults // Ann. intern. Med. 2000. Vol. 133. P. 236.
15. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2010. Vol. 39, № 4. P. 412–423.
16. Drachman D.A. Occam's razor, geriatric syndromes, and the dizzy patient // Ann. intern. Med. 2000. Vol. 32. P. 403–405.
17. Encyclopedia of medical syndromes / Durham R.H. (ed.). New York: Harper and Brothers, 1960.

18. Flacker J.M. What is a Geriatric Syndrome Anyway? // J. Amer. Geriat. Soc. 2003. Vol. 51. Iss. 4. P. 574–576.
19. Himsworth H.P. The syndrome of diabetes mellitus and its causes // Lancet. 1949. Vol. 1. P. 465–72.
20. 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. Geriat. Soc. 2007. Vol. 55. P. 780–791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x>
21. Lapteva E.S., Arieu A.L., Tsutsunava M.R., Arieva G.T. Comprehensive geriatric assessment-resolved and unresolved issues (Review) // Adv. Geront. 2021. Vol. 11, № 4. P. 333–340.
22. Liu C.K., Miao S., Giffuni J. et al. Geriatric Syndromes and Health-Related Quality of Life in Older Adults with Chronic Kidney Disease // Kidney 360. 2023. Vol. 4, № 4. P. e457–e465. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000078>
23. Olde-Rikkert M.G., Rigaud A.S., Van Hoeyweghen R.J., De Graff J. Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? // Neth. J. Med. 2003. Vol. 61. P. 83–87.
24. Pandey V., Kurien N., Mohan R. Geriatric Syndromes. A Therapeutic Challenge // J. Indian Acad. Geriat. 2022. Vol. 18, № 4. P. 213–216. https://doi.org/10.4103/jiag.jiag_36_22
25. Parisius K.G.H., Wartewig E., Schoonmade L.J. et al. Oral frailty dissected and conceptualized: A scoping review // Arch. Geront. Geriat. 2022. Vol. 100. P. 104653. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104653>
26. Peter K. Assessment and Intervention Strategies for Geriatric Syndromes // J. Aging. Geriat. Med. 2023. Vol. 7. Iss. 5. https://www.scitechnol.com/peer-review/assessment-and-intervention-strategies-for-geriatric-syndromes-CsA7.php?article_id=24443
27. Reuben D.B. Geriatrics syndromes // In: Geriatrics Review Syllabus (2nd ed.) / A.C. Beck (ed.). New York: American Geriatrics Society, 1991. P. 117–231.
28. Suganya R., Shirley D., Meenakshi S. et al. Prevalence of geriatric syndromes and associated risk factors among older adults // Wld J. Adv. Res. Rev. 2023. Vol. 17, № 1. P. 273–278.
29. Suzman R., Beard J.R., Boerma T., Chatterji S. Health in an ageing world — what do we know? // Lancet. 2015. Vol. 7. P. 484–486.
30. Tinetti M.E., Inouye S.K., Gill T.M. et al. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional decline: Unifying the approach to geriatrics syndromes // J.A.M.A. 1995. Vol. 273. P. 1348–1353.
31. Tinetti M.E., Williams C.S., Gill T.M. Dizziness among older adults: A possible geriatric syndrome // Ann. intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 337–344
32. WHO, 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
33. World Health Statistics Geneva: World Health Organization, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/health-inequalities-persist/en>
34. World Population Prospects 2022. Summary of Results. UN. New York, 2022. <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>
35. World social report 2023: Leaving no one behind in an ageing world. UN. Department of economic and social affairs, 2023. <https://desapublications.un.org/sites/default/files/publications/2023-01/2023-WSR-on-Ageing-web-EX.pdf>

Поступила в редакцию 10.01.2024
 После доработки 29.01.2024
 Принята к публикации 02.02.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 60–66

E.S. Lapteva, A.L. Arieu, Y.A. Safonova, D.S. Diachkova-Gerceva

GERIATRIC SYNDROMES: THE IMPORTANCE OF THE PROBLEM, CONTROVERSIAL ISSUES OF TERMINOLOGY

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
 e-mail: les67@mail.ru

The foundation of healthy aging is the prevention of disability. In modern medical usage, a syndrome refers to a collection of symptoms and signs with a single underlying cause that may not yet be known. Geriatric syndromes, on the other hand, refer to multifactorial health conditions and occur when the accumulated effects of impairments in multiple systems make an older person vulnerable to situational changes. The use of the term “syndrome” in geriatrics emphasizes the multiple causes of a single manifestation involving an abundance of factors involving multiple organs and systems and is characterized by unique features of common health problems in older adults. It is the geriatric syndromes that can have a significant impact on quality of life and disability. Therefore, early detection of these medical conditions using targeted geriatric assessment is essential in geriatrics. Understanding the essence and feminology of geriatric syndromes, their correct positioning and interpretation is an extremely urgent problem. The main purpose of the presented review is precisely to try to answer these questions. In addition, it has not yet been determined whether geriatric syndromes should be included in the diagnosis (the only exception is sarcopenia syndrome, which was officially included in the 10th International Classification of Diseases in 2016).

Key words: *geriatric syndromes, population aging, age-associated pathology, comprehensive geriatric assessment, multifactorial conditions*

У.Р. Сагинбаев¹, С.А. Рукавишников¹, Т.А. Ахмедов¹, Е.П. Давыдова¹, И.В. Меркулова²

АНАЛИЗ ПОВОЗРАСТНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (ПО ОБРАЩАЕМОСТИ) ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В 2018–2023 гг. НА ПРИМЕРЕ МУНИЦИПАЛЬНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru; ² Городская поликлиника № 54, 195197, Санкт-Петербург, ул. Васенко, 9

С 25–30 лет начинает повышаться вероятность развития патологических процессов, ассоциированных со старением. Возраст-ассоциированные заболевания (ВАЗ) — гетерогенная группа патологий, вероятность развития которых повышается по мере старения. В клиническом плане раннее развитие ВАЭ тождественно преждевременному старению со всеми вытекающими последствиями. Своевременное таргетное выявление ВАЭ позволит замедлить возрастные процессы. Для изучения особенностей повозрастной заболеваемости (по обращаемости) возраст-ассоциированной патологией в исследование были включены 5 600 лиц с впервые установленным диагнозом, обратившихся в муниципальную поликлинику Санкт-Петербурга в 2017–2023 гг. При исследовании обнаружена гетерогенность сроков манифестации ВАЭ на популяционном уровне. Кроме того, медианный возраст пациентов был сопоставим со значением разработанного возрастного индекса заболеваемости, что служит основанием для продолжения исследований в целях всеобъемлющей оценки свойств и ограничений рассматриваемого показателя.

Ключевые слова: возраст-ассоциированные заболевания, вторичная профилактика, преждевременное старение

С возраста 25–30 лет начинает повышаться вероятность развития патологических процессов, ассоциированных со старением [4]. Современные исследователи отмечают, что старение в большинстве случаев происходит раньше времени, причем наибольшую медико-социальную и экономическую значимость играет преждевременное старение как триггер развития возраст-ассоциированной патологии [13].

Возраст-ассоциированные заболевания (ВАЭ) — гетерогенная группа патологий, вероятность развития которых повышается по мере старения организма и характеризуется следующими особенностями: преобладание хронических форм, полиморбидность, сокращение разнообразия нозологических

форм, изменение патогенетических механизмов заболеваний и, как следствие, атипичное течение [9]. Наиболее типичные ВАЭ — болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, сенильная катаракта, первичная открытоугольная глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ряд злокачественных новообразований и др.

Атеросклероз считается одним из основных факторов, определяющих характер старения и его темп [12]. Более того, существует мнение, что атеросклероз является широко распространенным возрастным изменением сердечно-сосудистой системы и одним из ведущих патогенетических звеньев для большинства ВАЭ. В свою очередь, атеросклероз тесно связан с артериальной гипертензией. Несомненно, раннее выявление данных патологических процессов способно снизить (либо отсрочить) вероятность развития других ВАЭ и повысить качество жизни лиц старшей возрастной группы [7]. Изучение закономерностей в очередности развития ВАЭ и их взаимосвязей для выработки стратегий по предупреждению и своевременной диагностике состояний, связанных с процессами старения, является перспективным направлением.

Цель исследования — изучение особенностей повозрастной заболеваемости (по обращаемости) возраст-ассоциированной патологией в 2018–2023 гг. на примере муниципальной поликлиники Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Всего в исследование были включены 5 600 лиц с впервые установленным диагнозом, обратившихся в муниципальную поликлинику Санкт-Петербурга в 2018–2023 гг. В качестве материалов выступили данные из медицинской информационно-системы, а также из статистических

Возрастной индекс заболеваемости и медианный возраст пациентов с впервые установленным диагнозом, обратившихся в муниципальную поликлинику Санкт-Петербурга в 2018–2023 гг.

Возраст-ассоциированное заболевание	Возрастной индекс заболеваемости, у.е.	Медианный возраст, лет
		Me (Q1; Q3)
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	0,94	50 (40; 61)
Сахарный диабет 2-го типа	1,71	60 (51; 68)
Глаукома	2,48	68 (59; 76)
Старческая катаракта	2,76	67 (61; 73)

учетно-отчетных форм (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», форма № 30 «Сведения о медицинской организации»). Проводили анализ заболеваемости по одним из наиболее распространенных ВАЭ: I10–I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, E11 Сахарный диабет 2-го типа, H25 Старческая катаракта, H40 Глаукома.

Рассчитывали следующие показатели: уровень заболеваемости (на 100 тыс. населения); по возрастной уровень заболеваемости (на 100 тыс. населения соответствующего возраста); возрастной индекс заболеваемости (ВИЗ) — отношение уровня заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста к уровню заболеваемости взрослого населения в целом; медианный возраст пациентов, обратившихся в поликлинику (с впервые установленным диагнозом). Производили расчет медианы (Me), 25% и 75% квартилей (Q1 и Q3 соответственно). Множественное сравнение более двух групп осуществляли с применением непараметрического Н-теста Крускала–Уоллиса, последующее попарное сравнение проводили с помощью

Таблица 2

Попарное сравнение медианного возраста манифестации по случаю возраст-ассоциированных заболеваний

Попарное сравнение	<i>p</i>
Артериальная гипертензия; сахарный диабет 2-го типа	<0,0001
Артериальная гипертензия; старческая катаракта	<0,0001
Артериальная гипертензия; глаукома	<0,0001
Сахарный диабет 2-го типа; старческая катаракта	<0,0001
Сахарный диабет 2-го типа; глаукома	<0,0001
Старческая катаракта; глаукома	0,691

Примечание. Полуужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

U-критерия Манна–Уитни (Вилкоксона) с поправкой на множественные сравнения. Генерацию псевдослучайных чисел и статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ Excel 2010 и SPSS Statistics 20.0.

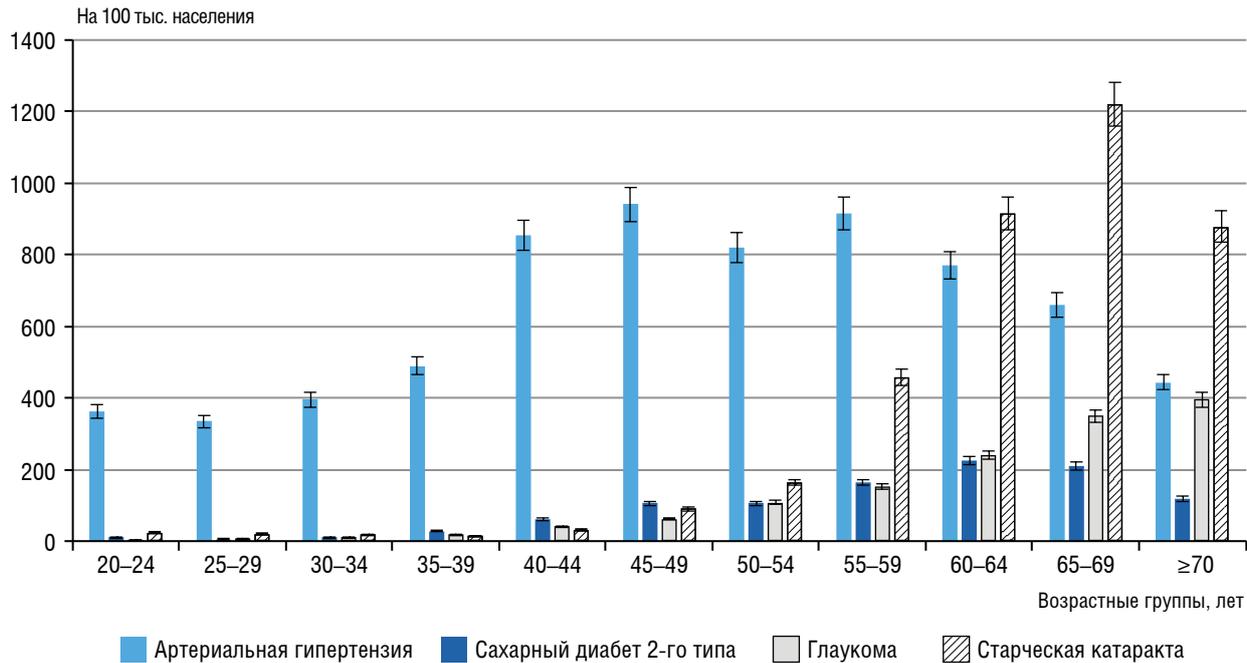
Результаты и обсуждение

Во время исследования обнаружена гетерогенность сроков манифестации ВАЭ на популяционном уровне. Так, расчет медианного возраста и ВИЗ показал, что из всех рассмотренных ВАЭ наиболее раннее развитие было характерно для артериальной гипертензии (табл. 1). На втором месте был сахарный диабет 2-го типа, затем шли первичная открытоугольная глаукома и катаракта. Стоит отметить, что полученные результаты коррелируют с ранее полученными данными по ВИЗ на окружном и федеральном уровнях [5].

Множественное сравнение с помощью теста Крускала–Уоллиса и последующее попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни (Вилкоксона) с поправкой на множественные сравнения выявило статистически значимые различия в медианном возрасте манифестации рассмотренных ВАЭ (табл. 2).

Оценка по возрастной уровню заболеваемости (по обращаемости) ВАЭ проведена за 2018–2023 гг. (рисунок). Как видно из данных рисунка, наиболее высокая частота обращаемости в более раннем возрасте была присуща для артериальной гипертензии.

Заболеваемость представляет собой частоту возникновения явления (заболевания) в определенной среде (население), при этом степень связанности явления со средой выражается в вероятности развития данного явления (например, уровень заболеваемости возраст-ассоциированной патологией повышается с возрастом) [10]. Более того, соотношение уровня заболеваемости разных возрастных групп иллюстрирует наличие либо отсутствие ассоциации патологии с данной возрастной категорией.



Среднегодовалый уровень по возрастной заболеваемости (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) возраст-ассоциированными заболеваниями в 2018–2023 гг.

Для геронтологии и гериатрии наиболее оптимальными и доступными возрастными группами оценки вышеуказанного соотношения являются население старше трудоспособного возраста и взрослое население в целом как основные учетно-статистические группы отчетных форм [6]. Рассмотренный в данной работе ВИЗ представляет собой соотношение уровня заболеваемости населения старше трудоспособного возраста к аналогичному показателю взрослого населения в целом. Выявленные в рамках настоящей работы закономерности продемонстрировали способность показателя косвенно отражать меру связи заболевания с процессами старения, медианный возраст пациента, очередность манифестации заболевания. Динамика показателя может свидетельствовать об изменении возраста манифестации заболевания (например, об «омоложении» заболеваемости). Между тем, стоит отметить, что результаты, представленные в данной статье, являются предварительными. В целях всеобъемлющей оценки свойств и ограничений рассматриваемого показателя требуется анализ данных в более продолжительном временном периоде в рамках многоцентрового исследования.

Заболеваемость считается одним из ключевых показателей, характеризующих общественное здоровье, и является основным предметом изучения в эпидемиологии [2]. Необходимо подчеркнуть, что данный показатель играет важную роль как в решении прикладных задач здравоохранения (организация оказания медицинской помощи, тар-

гетная профилактика и скрининг в эпидемических очагах и тому подобное), так и в фундаментальной медицине (уточнение причинно-следственных связей патогенеза заболевания путем изучения факторов и групп риска). Между тем, нельзя не отметить наличие определенных «подводных камней». Так, ряд исследователей справедливо подметили о применимости к заболеваемости понятия «феномен айсберга» [3]. Действительно, с технической точки зрения, заболеваемость является статистической величиной, определяемой совокупностью объективных (причинных) и субъективных (качество выявления, диагностики, учета, систематизации и т. п.) факторов. Однако применение подходов стандартизации, оценка среднегогодового уровня заболеваемости, основанного на многоцентровых исследованиях, позволяют существенно нивелировать вышеописанные недостатки показателя.

Важно отметить, что при оценке ВИЗ следует аккуратно интерпретировать данные. В частности, об очередности пика заболеваемости на основании ВИЗ можно судить с некоторыми оговорками. Так, например, для некоторых орфанных заболеваний характерны крайне ограниченные возрастные диапазоны проявления (например, 20–30 лет), что может исказить истинную картину. В табл. 3 представлены результаты проведенного имитационного моделирования заболеваемости: с помощью генератора псевдослучайных чисел были получены случайные значения возраста пациентов (возраст манифестации заболевания) и проработаны различные сцена-

Результаты моделирования различных ситуаций заболеваемости

Модель	Возраст пациентов, лет			Число пациентов 18+	Число пациентов 60+	Население 18+	Население 60+	Yi (18+)	Yi (60+)	Возрастной индекс заболеваемости
	Me	min	max							
А	57,5	20	100	50	19	14 000	6 000	3,57	3,17	0,89
Б	65	60	70	50	50	14 000	6 000	3,57	8,33	2,33
В	29,5	20	40	50	0	14 000	6 000	3,57	0	0
Г	60	50	70	50	26	14 000	6 000	3,57	4,33	1,21
Д	80	70	95	50	50	14 000	6 000	3,57	8,33	2,33
Е	87	40	100	50	43	14 000	6 000	3,57	7,17	2,01

рии. В моделях А и Е принимался возрастной диапазон 20–100 и 40–100 лет соответственно, причем в ситуации А медиана возраста составила 57,5 лет, в ситуации Е — 87 лет. В ситуации Б смоделирован сценарий манифестации заболевания строго в диапазоне 60–70 лет, в модели В — 20–40 лет, в модели Г — 50–70 лет, в модели Д — 70–95 лет. Видно, что ВИЗ в ситуациях Б и Д одинаков, несмотря на то, что медианный возраст пациентов существенно различается. Это связано с одинаковым повозрастным уровнем заболеваемости (Yi) в обоих сценариях. Кроме того, значение ВИЗ для ситуации Е (с медианой возраста 87 лет) ниже по сравнению с моделью Д (медианный возраст 80 лет), что связано с разным уровнем заболеваемости лиц старше 60 лет. В ситуации В, при которой не регистрировали случаи первичной заболеваемости у лиц старшей возрастной группы, значение ВИЗ было равно нулю.

В то же время, ситуации, при которых манифестация заболевания наблюдается исключительно в узком возрастном диапазоне, являются, скорее, частным случаем. Для широко распространенных заболеваний оценка очередности манифестации, а также ассоциированности заболевания с возрастом на основании ВИЗ, рассчитанного по средне-многолетнему уровню заболеваемости, является состоятельной, что подтверждается фактическими данными из отчетных форм поликлиники, а также результатами предыдущих исследований [5].

В рамках настоящей работы в качестве моделей были рассмотрены широко распространенные и достаточно подробно изученные заболевания. Однако причинно-следственная связь некоторых болезней с возрастными изменениями широко дискутируется в научном сообществе [1]. В подобных случаях ВИЗ может явиться дополнительным критерием или источником информации, что повышает теоретическую значимость показателя.

С клинических позиций, раннее развитие ВАЗ тождественно преждевременному старению [8, 11]. Так, с практической точки зрения ВИЗ в перспективе позволит выработать стратегию скрининга преждевременного старения, основанную на прицельной ранней диагностике артериальной гипертензии у лиц более молодого возраста (например, в возрастной группе 25–30 лет, соответствующей «отправной точке» постепенного развития изменений организма, связанных с процессами старения), а в более зрелом возрасте — сахарного диабета 2-го типа, глаукомы и старческой катаракты. Подобная «ступенчатая» концепция вторичной профилактики преждевременного старения обладает целым рядом преимуществ: более рациональное распределение временных, трудовых и материальных ресурсов; более прицельный диагностический скрининг повышает эффективность и результативность выявляемости за счет оптимальной мобилизации необходимого диагностического пособия. Данная концепция позволит дополнить существующий принцип персонализированной медицины путем усиления превентивного компонента как промежуточного (связующего) звена между всеобщим скринингом и персонализированной диагностикой.

Заключение

Таким образом, анализ повозрастной заболеваемости (по обращаемости) возраст-ассоциированной патологией в 2018–2023 гг. на примере муниципальной поликлиники Санкт-Петербурга продемонстрировал гетерогенность сроков манифестации возраст-ассоциированных заболеваний на популяционном уровне. Среди рассмотренных заболеваний обнаружена следующая очередность манифестации: болезни, характеризующиеся повышенным АД, сахарный диабет 2-го типа, глаукома, старческая катаракта. Кроме того, медианный

возраст пациентов был сопоставим со значением разработанного возрастного индекса заболеваемости, что служит основанием для продолжения исследований в целях всеобъемлющей оценки свойств и ограничений рассматриваемого показателя.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Балыкова Л.А., Самошкина Е.С., Краснопольская А.В. и др. Предикторы развития атеросклероза у детей и подростков с ювенильными артрититами // Казанский мед. журн. 2015. № 4. С. 602–609.
2. Брико Н.И., Покровский В.И. Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 368.
3. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 816.
4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы: Учеб. пособие. Белгород, 2012. С. 228.
5. Сагинбаев У.Р., Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А. и др. Эпидемиологический показатель как ординар в геронтологии // Современ. проблемы здравоохран. и мед. статистики. 2023. № 4. С. 581–592.
6. Шляфер С.И. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации // Современ. здравоохран. и мед. статистики. 2014. № 1. С. 16–27.
7. Avila-Funes J.A., Pelletier A., Meillon C. et al. Vascular cerebral damage in frail older adults: the AMImage study // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2017. № 72. P. 971–977.
8. Babu H., Ambikan A.T., Gabriel E.E. et al. Systemic Inflammation and the Increased Risk of Inflamm-Aging and Age-Associated Diseases in People Living with HIV on Long Term Suppressive Antiretroviral Therapy // Front. Immunol. 2019. № 10. P. 1965.
9. Dartigues J.F., Bourdennec K.L., Tabue-Teguio M. et al. Co-occurrence of geriatric syndromes and diseases in the general population: assessment of the dimensions of aging // J. Nutr. Health Aging. 2022. № 26 (1). P. 37–45.
10. Niederdeppe J., Bu Q.L., Borah P. et al. Message design strategies to raise public awareness of social determinants of health and population health disparities // MilbankQ. 2008. № 86 (3). P. 481–513.
11. Noren H.N., Pacheco N.L., Smith J.T., Evans M.K. The accelerated aging phenotype: The role of race and social determinants of health on aging // Ageing Res. Rev. 2022. № 73. P. 101536.
12. Samieri C., Perier M.C., Gaye B. et al. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia // J.A.M.A. 2018. № 320. P. 657–664.
13. Xia S., Zhang X., Zheng S. et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention and treatment // J. Immunol. Res. 2016. № 8. P. 1–8.

Поступила в редакцию 07.03.2024
После доработки 07.03.2024
Принята к публикации 02.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 67–71

U.R. Saginbaev¹, S.A. Rukavishnikova¹, T.A. Akhmedov¹, E.P. Davydova¹, I.V. Merkulova²

ANALYSIS OF AGE-RELATED INCIDENCE (BY CIRCULATION) OF AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY IN 2018–2023 ON THE EXAMPLE OF THE MUNICIPAL POLYCLINIC OF SAINT-PETERSBURG

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197119, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru; ² Saint-Petersburg City Polyclinic № 54, 9 Vasenko str., St. Petersburg 195197

From the age of 25–30, the likelihood of developing pathological processes associated with aging begins to increase. Age-associated diseases (AAD) are a heterogeneous group of pathologies that are more likely to develop as they age. Clinically, the early development of AAD is identical to premature aging with all the ensuing consequences. Timely targeted detection of AAD will slow down age-related processes. In order to study the peculiarities of age-related morbidity (by circulation), age-associated pathology, the study included 5 600 people with a newly diagnosed diagnosis who applied to the municipal polyclinic of St. Petersburg in 2017–2023. During the study, heterogeneity of the timing of the manifestation of AAD at the population level was found. In addition, the median age of patients was comparable to the value of the developed age-specific incidence index, which serves as a basis for continuing research in order to comprehensively assess the properties and limitations of the considered indicator.

Key words: age-associated diseases, secondary prevention, premature aging

*А.А. Трофимова, А.В. Кудрявцев, В.А. Постоев, Р.Н. Зеленцов,
И.А. Новикова, А.Л. Санников*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ У ЖИТЕЛЕЙ 60–74 ЛЕТ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ*

Северный государственный медицинский университет, 163069, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: info@nsmu.ru

Проведено исследование связи заболевания органа зрения и его придаточного аппарата и тревоги/депрессии у пожилых жителей. В исследование были включены 678 участников 60–74 лет популяционного исследования ЭССЕ-РФ3 в Архангельской обл. Использовали анкетирование, включающее Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), и оценку офтальмологического статуса. Повышение шкальных оценок депрессии было связано с характеристиками по полу и возрасту, семейным положением и инвалидностью, повышением уровня тревоги — с женским полом. Уровень тревоги был в среднем на 25 % выше у участников со снижением остроты зрения вдаль до $\leq 0,5$ и не имел независимых связей с заболеваниями глаза. Уровень депрессии в среднем был не выше 33 % при снижении остроты зрения до $\leq 0,5$ у. е. и на 22 % выше — при наличии ретинопатии. Следовательно, тревожность и депрессия у лиц пожилого возраста в большей степени ассоциированы со зрительным дефицитом, чем с наличием офтальмологических заболеваний, лежащих в основе снижения функционального статуса.

Ключевые слова: офтальмопатология, катаракта, макулодистрофия, когнитивные нарушения, тревожность, депрессия, пожилой возраст, ретинопатия, геронтопсихиатрия

Сенсорные дефициты входят в состав гериатрических синдромов у пожилых людей [7]. Среди сенсорных дефицитов выделяется патология органа зрения с нарушением его функции, что может обуславливать синдром падения (до 31% падений обусловлены дефицитом органа зрения) [6]. Этот синдром является предиктором потери независимости пожилого человека и нуждаемости его в помощи (postfall syndrome) [28]. Проведенные исследования показывают связь снижения функции органа зрения и потери качества жизни [25], что должно учитываться при комплексной гериатрической оценке. При этом в некоторых исследованиях снижение функциональности связывают с конкрет-

ными офтальмологическими заболеваниями — глаукомой, катарактой [22], возрастной макулодистрофией и вторичной ретинопатией [21].

Высокий уровень эмоциональных нарушений — тревоги и депрессии у пожилых также является частью общегериатрического синдрома [21, 33]. По некоторым данным, при достижении пожилого возраста распространенность депрессивного расстройства возрастает и достигает 30% [13]. Многие авторы описывают связь между астенией и наличием синдрома депрессии [36]. Часто депрессию не диагностируют врачи первичного звена и врачи узких специальностей, не учитывают при обследовании пациента и установке диагноза, несмотря на то, что для пожилых характерна «соматизация» тревожно-депрессивного синдрома (ларвированная — маскированная депрессия) [17]. Наличие морфологической, патофизиологической и эмбриологической связи между органом зрения и головным мозгом создаёт условия для развития схожих инволютивных процессов, что может также провоцировать нейродегенерацию зрительного анализатора [2, 19, 31]. Многие исследователи отмечают вклад сенсорных дефицитов и когнитивных нарушений в развитие эмоциональных расстройств, так как пациенты перестают быть функционально состоятельными [16, 18, 37]. Это может приводить к увеличению частоты падений, что имеет медико-социальные последствия [36]. Оба гериатрических синдрома — снижения зрения и когнитивных нарушений — определяют качество жизни пациента, тем более пожилого, и могут быть рассмотрены как предопределяющие функциональный статус [5]. Это обуславливает актуальность исследований связи между патологией органа зрения и наличием симптомов тревоги и депрессии у пожилых людей, что и явилось целью настоящего исследования.

* Исследование выполнено с использованием средств гранта Российского научного фонда № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

Материалы и методы

Нами проведено исследование связи наличия тревожного и депрессивного синдрома и различных офтальмопатологий у пожилых жителей Архангельской обл., принявших участие в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ. Третье обследование» (ЭССЕ-РФЗ) в феврале—июне 2021 г.

Популяционную выборку исследования ЭССЕ-РФЗ формировали из числа участников проведенного ранее исследования «Узнай своё сердце» (УСС), которые были отобраны случайным образом на основании деперсонализированной базы данных адресов, застрахованных по ОМС жителей Архангельска, предоставленной региональным фондом обязательного медицинского страхования. Выборка была стратифицирована по полу, возрасту, району проживания. Подробная информация о дизайне УСС была ранее опубликована S. Cook и соавт. [24]. Всего к участию в ЭССЕ-РФЗ были приглашены 2 258 участников УСС, из которых приняли участие 1 348 человек (отклик 59,7%). Помимо данной группы, в исследование были включены случайно отобранные члены семей участников УСС в возрасте 35–39 лет ($n=115$) и 40–74 лет ($n=182$), а также жители трех сельских населенных пунктов Архангельской обл. ($n=171$). В общей сложности, в рамках проведения ЭССЕ-РФЗ в Архангельской обл. были обследованы 1 816 человек. Подробная информация о формировании выборки ЭССЕ-РФЗ в Архангельской обл. представлена в публикации С.Н. Драчева и соавт. [3].

Выборка ЭССЕ-РФЗ в Архангельской обл. включала 678 пожилых людей 60–74 лет (классификация ВОЗ), из которых 383 (56,5%) прошли обследование зрительных функций, проводившееся в Архангельской обл. в дополнение к основному протоколу ЭССЕ-РФЗ. Обследование участников ЭССЕ-РФЗ, включая оценку зрительных функций, проводили на базе консультативно-диагностической поликлиники Северного государственного медицинского университета (Архангельск).

Тревожно-депрессивный синдром оценивали при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [14], где 0–7 баллов по каждому состоянию соответствует отсутствию тревоги или депрессии, 8–11 баллов — наличию субклинической формы тревоги или депрессии, более 12 баллов — наличию клинически значимой тревоги или депрессии. Использование этого метода оценки психологического статуса обусловлено его доказанной валидностью в предыдущих исследованиях [20].

Нарушение зрения не являлось препятствием для применения указанных шкал и тестов.

Для оценки офтальмологического статуса использовали сбор офтальмоанамнеза, определение остроты зрения вдаль без коррекции и с коррекцией с помощью таблицы Сивцева—Головина, тест Амслера, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Диагноз ставили на основании результатов оценки зрительных функций и офтальмологического статуса. По итогам офтальмологического обследования были выявлены заболевания органа зрения и установлены соответствующие диагнозы согласно МКБ-10, которые были разделены на нарушения рефракции, вторичную ретинопатию (включающую, в том числе, диабетическую ретинопатию), возрастную макулодистрофию, катаракту, глаукому, патологию зрительного нерва, злокачественное и/или доброкачественное новообразование.

Для описания социально-демографических характеристик участников были использованы их ответы на вопросы анкеты, использованной в рамках ЭССЕ-РФЗ. Были проанализированы ответы на вопросы о месте жительства (город/село), семейном положении (никогда не был женат/замужем, женат/замужем, в разводе, вдовец/вдова), достигнутом уровне образования (начальное/неполное среднее/среднее, профессиональное и среднее образование/незаконченное высшее, высшее/ученая степень), наличии группы инвалидности (без учета причины установления), среднемесячном уровне дохода [до 10 тыс., 10–20 тыс., 20–40 тыс., 40–60 тыс., 60 тыс. руб. и выше, дихотомичная шкала — <40 тыс. руб. (медианная заработная плата в РФ за 2022 г.)]. По возрасту участники были разделены на три группы: 1-я — 60–64 года [$n=84$, из них 39 (46%) женщин]; 2-я — 65–69 лет [$n=155$, из них 93 (60%) женщины]; 3-я — 70–74 года [$n=144$, из них 95 (66%) женщин].

Нарушение остроты зрения вдаль оценивали по десятичной шкале для лучше видящего глаза с максимальной коррекцией в соответствии со следующими критериями [в соответствии с условными единицами (у. е.) по таблице Сивцева—Головина, согласно МКБ-10]: легкое нарушение зрения — 0,6–0,3 у. е.; умеренное нарушение зрения — 0,2–0,1 у. е.; выраженное ухудшение зрения — 0,09–0,05 у. е.; слепота — <0,05 у. е. [12]. Для анализа, категории «умеренное нарушение зрения» и «выраженное нарушение зрения» объединили в единую категорию «умеренное и выраженное

нарушение зрения», соответствующее остроте зрения 0,2–0,05 у. е. Соответствующих участников рассматривали как группу имеющих «нарушение остроты зрения», независимо от наличия офтальмологического диагноза.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений с процентными долями. Сравнения мужчин и женщин по социально-демографическим признакам и частоте офтальмопатологий проводили с помощью теста χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Нормальность распределения шкальных оценок уровня депрессии и тревоги оценивали при помощи теста Шапиро–Уилка. С учетом непараметрического распределения данных, эти переменные представлены медианами (Me) с межквартильными интервалами [Q_3-Q_1], с приведением средних значений (M) в иллюстративных целях.

Таблица 1

Характеристика участников исследования, абс. число (%)

Параметр	Мужчины, n=156	Женщины, n=227	p*
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	67 [64; 71]	68 [65; 71]	0,025
<i>Социально-экономические характеристики</i>			
Высшее образование	52 (33,3)	63 (27,8)	0,242
Проживание в городе	139 (89,1)	206 (90,8)	0,596
Женат/замужем	129 (82,7)	96 (42,3)	<0,001
Проживание в одиночестве	18 (11,5)	83 (36,6)	<0,001
Доход <40 тыс. руб./мес	42 (28,2)	121 (54)	<0,001
Наличие инвалидности	26 (16,7)	30 (13,2)	0,348
<i>Заболевания глаза</i>			
Катаракта	127 (81,4)	192 (84,6)	0,414
Возрастная макулодистрофия	4 (2,6)	7 (3,1)	0,765
Глаукома	12 (7,7)	4 (1,8)	0,004
Патология зрительного нерва	0	3 (1,3)	0,274
Нарушения рефракции	55 (35,3)	95 (41,9)	0,194
Вторичная ретинопатия (в том числе диабетическая)	5 (3,2)	23 (10,1)	0,011
Злокачественное новообразование глаза	0	4 (1,8)	0,149
Доброкачественное новообразование глаза	0	1 (0,4)	0,593
Нарушение остроты зрения ($\leq 0,5$)	12 (7,7)	24 (10,6)	0,343

* Для количественных признаков использован тест Манна–Уитни, для категориальных — тест Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера.

Сравнение подгрупп, образованных значениями категориальных социально-демографических признаков, по уровням депрессии и тревоги проводили с помощью тестов Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Наличие трендов возрастания шкальных оценок тревоги и депрессии с возрастом оценивали с помощью теста Джонкхиера–Терпстра. Связь уровня депрессии и тревоги с наличием офтальмопатологии оценивали с применением одномерных и многомерных негативных биномиальных регрессий с коррекцией по социально-демографическим признакам, имевшим связи с депрессией и тревогой ($p < 0,1$), согласно результатам вышеописанного анализа. Статистически значимыми считали различия и связи при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программы Stata 17.0 («StataCorp», США).

Протокол исследования ЭССЕ-РФЗ для Архангельской обл. был одобрен локальным этическим комитетом Северного ГМУ (Архангельск), протокол № 01/02-21 от 17.02.2021 г.

Результаты и обсуждение

Участники исследования были представлены в большей доле женщинами (59,3%). Мужчины были старше, имели большую долю состоящих в браке (табл. 1). Женщины чаще проживали в одиночестве, у них чаще встречался доход <40 тыс. руб./мес. Доли имеющих высшее образование, проживающих в городе и имеющих инвалидности не различались у женщин и мужчин.

При офтальмологическом обследовании установлено, что все участники исследования ($n=383$) имели заболевания органа зрения. Глаукома чаще встречалась у мужчин — примерно в 3 раза. Ретинопатия чаще встречалась у женщин. Катаракта, возрастная макулодистрофия, патология зрительного нерва, нарушения рефракции, злокачественное и/или доброкачественное новообразование не имели связи с полом.

Наличие синдрома тревоги наблюдали у 57 (14,8%) участников (из них 44 женщины), синдрома депрессии — у 50 (13%) человек (из них 34 женщины). При оценке связи уровня тревоги и депрессии с социально-демографическими признаками значимую связь показал женский пол (с синдромом тревоги и депрессии), возраст (значимо с синдромом депрессии), семейное положение — не женат/не замужем (значимо с синдромом депрессии), наличие инвалидности (с синдромом депрессии), табл. 2. Некоторые признаки показали тенденцию к значимым связям с некоторыми синдромами — семейное положение (не женат/

не замужем). При оценке связи уровня тревоги и пола у женщин, медиана уровня тревоги в баллах была выше, чем у мужчин (5 и 3 соответственно). Медиана уровня тревоги значимо не менялась в различных возрастных группах.

Баллы по шкале депрессии значимо возрастали с увеличением возраста участников. При сравнении по полу уровень депрессии был выше у женщин ($Me=4$). У холостых и незамужних участников уровень депрессии был выше. У участников с инвалидностью также определены значимо более высокие балльные оценки по шкале депрессии.

По результатам нескорректированного негативного биномиального регрессионного анализа, шкальные оценки уровня тревоги были значимо выше при наличии патологии зрительного нерва на 38%, вторичной ретинопатии — на 12%, злокачественных и доброкачественных новообразований — на 19%, а также при снижении максимально скорректированной остроты зрения вдаль для лучше видящего глаза до $\leq 0,5$ у. е. по таблице Сивцева—Головина на 25% (табл. 3). После коррекции по полу, возрасту и семейному положению, значимую связь с повышенными шкальными оцен-

Таблица 2

Связь тревоги и депрессии с социально-демографическими характеристиками

Параметр	Уровень тревоги			Уровень депрессии		
	М	Me [Q1; Q3]	p^*	М	Me [Q1; Q3]	p^*
Пол						
мужчины	3,2	3 [1; 4]	<0,001	4,2	4 [2; 6]	0,045
женщины	5,1	5 [3; 7]		4,7	4 [2; 7]	
Возраст, лет						
60–64	3,8	3 [2; 6]	0,067**	3,9	3 [2; 6]	<0,001**
65–69	4,4	4 [2; 6]		4	4 [2; 6]	
70–74	4,6	4 [2; 6]		5,5	5 [3; 8]	
Высшее образование						
да	4,4	4 [2; 6]	0,287	4,7	4 [2; 7]	0,179
нет	4,1	3 [2; 6]		4,2	3 [2; 6]	
Место жительства						
город	4,3	4 [2; 6]	0,546	4,5	4 [2; 7]	0,848
село	4,6	4 [3; 6]		4,6	4 [2; 6]	
Женат/замужем						
да	4,1	4,1 [2; 6]	0,089**	4,3	4 [2; 6]	0,038
нет	4,7	4,7 [2; 6]		4,9	4 [2; 7]	
Проживание в одиночестве						
да	4,5	4 [3; 6]	0,312	4,6	4 [2; 7]	0,921
нет	4,2	4 [2; 6]		4,5	4 [2; 7]	
Доход <40 тыс. руб./мес						
да	4,5	4 [2; 7]	0,185	4,7	4 [2; 7]	0,222
нет	4,2	4 [2; 6]		4,4	4 [2; 6]	
Наличие инвалидности						
да	4,1	4 [2; 6]	0,577	5,3	5 [3; 7]	0,028
нет	4,3	4 [2; 6]		4,4	4 [2; 6]	

* Использован тест Манна—Уитни или тест Крускала—Уоллиса; ** применяли тест Джонкхиера—Терпстра.

ками уровня тревоги (на 25%) наблюдали только при выраженном нарушении остроты зрения вдаль.

При нескорректированном негативном биоминимальном регрессионном анализе был определен значимо повышенный уровень депрессии в среднем на 25% при наличии ретинопатии и при снижении максимально скорректированной остроты зрения вдаль до $\leq 0,5$ у. е. по таблице Сивцева—Головина на 39% (табл. 4). Данные повышения шкальной оценки уровня депрессии оставались значимыми после коррекции по полу, возрасту, семейному положению и наличию инвалидности, при этом указанное снижение зрения вдаль было связано с повышением балла по шкале депрессии в среднем на 33%, а наличие ретинопатии — на 22%.

Из нашей выборки 107 (28%) пациентов имели субклинические и клинически проявляющиеся депрессивный и тревожный синдромы. Некоторые авторы указывают на распространенность тревоги и депрессии у пожилых — 18–21%, что соотносилось с нашими результатами [1, 2]. Другие авторы [10, 16] говорят о более высокой частоте распространенности психических расстройств в пожилом возрасте, составляющей 40–74%. Тенденция к увеличению психической патологии у людей пожилого возраста в ближайшем будущем будет сохраняться [11]. На основании данного исследования была выявлена связь синдрома тревоги/депрессии и пола, возраста, семейного положения, наличия инвалидности, что находит отражение в статьях других авторов [4, 8].

Заболевание глаза и его придаточного аппарата также может являться возраст-ассоциированным состоянием и частью гериатрического синдрома старческой астении. В нашей выборке распределения по офтальмологическим диагнозам в целом соотносятся с таковыми в некоторых исследованиях, например исследование связи заболеваний органа зрения у пожилых в Иране, Китае [26, 29, 37]. В выборке нашего исследования заболевания органа зрения присутствовали у всех пациентов (100%), некорректируемое значимое снижение зрения — у 18,3% участников. Связь заболеваний глаза с возрастом и полом показана в некоторых других исследованиях [23, 27], поэтому в нашем исследовании были рассмотрены эти характеристики как потенциальные конфаундеры, при множественном анализе была проведена на них коррекция.

В отличие от присутствия офтальмологического диагноза, нарушение остроты зрения связано и с синдромом тревоги, и с синдромом депрессии.

Таким образом, можно достоверно говорить о связи наличия клинически значимого синдрома тревоги и депрессии и зрительного дефицита, а не о наличии офтальмологического диагноза, который был почти у всех пожилых нашей выборки. Однако, например в исследовании N. Pop-Jordanova и соавт., была выявлена связь в выборке взрослых между депрессией средней степени и наличием офтальмологического диагноза в 12% случаев и тяжелой степени — в 13% [35]. В то же время, в исследовании Y. Wu и соавт. у пожилых выявлена связь между наличием миопии и симптомами депрессии [37].

Данные по ассоциации диагноза по классу болезней глаза и его придаточного аппарата и синдрома тревоги и депрессии могут быть связаны также с резким ухудшением качества жизни пациентов, так как сенсорные дефициты в значительной степени лишают пожилых функциональности. Кроме этого, например, есть исследования, которые говорят о двунаправленном процессе развития ретинопатии и депрессии из-за инволютивных процессов мозга, где оба синдрома потенцируют друг друга и ухудшают прогноз пациента [33], поэтому рассматривать эти два диагноза следует в связке.

В выборке присутствуют пациенты раннего пожилого возраста 60+ лет, но даже исходя из пятилетних интервалов возрастных периодов наблюдается усиление выраженности (Me) синдрома депрессии и тревоги с увеличением возраста. Это может быть связано с общими процессами инволюции коры головного мозга, уменьшением гиппокампа и прочими органическими причинами, в некоторых случаях офтальмозаболевания даже могут опережать психиатрические диагнозы пациентов [30, 34]. Также может проявляться соматизация некоторых хронических неинфекционных заболеваний, например сердечно-сосудистой системы [15], нарушение физической активности [32] — это может быть следствием социальных причин, потери социальной роли, близких людей, ощущения приближения к концу жизни, одиночества [9].

Данное исследование является первым опытом оценки связи болезней глаза и его придаточного аппарата и тревожно-депрессивного синдрома с использованием репрезентативной популяционной выборки пациентов пожилого и старческого возраста. Преимуществом исследования можно назвать полноту данных офтальмообследования, что обусловлено подробно составленным протоколом исследования. Кроме этого, для оценки депрессии мы использовали негериатрическую — узкую шкалу оценки, а Госпитальную шкалу оценки тревоги и де-

Таблица 3

Связь уровня тревоги с офтальмопатологиями

Патология	Нет заболевания		Есть заболевание		Нескорректированный коэффициент регрессии* (95% CI)	p	Скорректированный коэффициент регрессии** (95% CI)	p
	М		Ме [Q1; Q3]					
	М	Ме [Q1; Q3]	М	Ме [Q1; Q3]				
Катаракта	3,7	3 [1,5; 5]	4,4	4 [2; 6]	0,17 (-0,03; 0,37)	0,094	0,14 (-0,06; 0,33)	0,171
Возрастная макулодистрофия	4,3	4 [2; 6]	5,5	6 [3; 8]	0,24 (-0,01; 0,49)	0,056	0,20 (-0,02; 0,43)	0,080
Глаукома	4,4	4 [2; 6]	3,3	3 [2; 4]	-0,27 (-0,60; 0,05)	0,093	-0,13 (-0,41; 0,15)	0,375
Патология зрительного нерва	4,3	4 [2; 6]	7,3	6 [5; 11]	0,54 (0,12; 0,95)	0,011	0,38 (-0,09; 0,85)	0,116
Нарушения рефракции	4,4	4 [2; 6]	4,2	4 [2; 6]	-0,05 (-0,19; 0,10)	0,522	-0,06 (-0,20; 0,08)	0,423
Вторичная ретинопатия	4,2	4 [2; 6]	5,3	5 [3; 7,5]	0,22 (0; 0,44)	0,046	0,12 (-0,10; 0,33)	0,285
Злокачественная и/или доброкачественная опухоль	4,3	4 [2; 6]	6,3	6 [5,5; 7]	0,38 (0,19; 0,56)	<0,001	0,19 (-0,03; 0,41)	0,091
Нарушение остроты зрения ($\leq 0,5$)	4,2	4 [2; 6]	5,6	5 [3; 8,5]	0,29 (0,08; 0,50)	0,007	0,25 (0,04; 0,47)	0,022

Примечание. Здесь и в табл. 4: * результаты одномерного негативного регрессионного анализа; ** результаты многомерного негативного регрессионного анализа с коррекцией по полу, возрасту и семейному положению и наличию инвалидности.

Таблица 4

Связь уровня депрессии с офтальмопатологиями

Патология	Нет заболевания		Есть заболевание		Нескорректированный коэффициент регрессии* (95% CI)	p	Скорректированный коэффициент регрессии** (95% CI)	p
	М		Ме [Q1; Q3]					
	М	Ме [Q1; Q3]	М	Ме [Q1; Q3]				
Катаракта	4,5	3,5 [2; 0]	4,5	4 [2; 7]	0,01 (-0,19; 0,21)	0,923	-0,02 (-0,21; 0,18)	0,856
Возрастная макулодистрофия	4,5	4 [2; 7]	5,5	6 [2; 8]	0,13 (-0,13; 0,51)	0,239	0,09 (-0,21; 0,39)	0,542
Глаукома	4,6	4 [2; 7]	2,7	1 [0; 3]	-0,54 (-1,26; 0,18)	0,140	-0,52 (-1,25; 0,21)	0,166
Патология зрительного нерва	4,5	4 [2; 7]	3	2 [1; 6]	-0,42 (-1,24; 0,40)	0,319	-0,45 (-1,21; 0,31)	0,245
Нарушения рефракции	4,6	4 [2; 6]	4,5	4 [2; 7]	-0,03 (-0,17; 0,12)	0,728	0,01 (-0,13; 0,15)	0,879
Вторичная ретинопатия	4,4	4 [2; 7]	5,7	5,5 [3,5; 7]	0,25 (0,05; 0,45)	0,014	0,22 (0,02; 0,43)	0,035
Злокачественная и/или доброкачественная опухоль	4,6	4 [2; 7]	2,5	2 [1; 4]	-0,60 (-1,46; 0,26)	0,170	-0,76 (-1,57; 0,05)	0,066
Нарушение остроты зрения ($\leq 0,5$)	4,3	4 [2; 6]	6,4	6 [4,5; 9]	0,39 (0,19; 0,58)	<0,001	0,33 (0,13; 0,53)	0,001

прессии, позволяющую оценить степень выраженности данных синдромов.

Среди ограничений исследования можно отметить, что выборка пациентов для офтальмологического исследования не включала всех пожилых пациентов в исследовании ЭССЕ-РФЗ, что повышает вероятность ошибки отбора по сравнению с простой случайной выборкой. Исследование было ограничено возрастом пациентов — в дизайне ЭССЕ-РФЗ рассматривали пациентов раннего пожилого возраста (60–74 года). В то же время, по нашему мнению, расширение возрастного диапазона может лишь усилить установленные связи.

Выводы

В проведённом исследовании была проанализирована связь психиатрических гериатрических синдромов тревоги и депрессии и зрительного дефицита, а также была исследована связь некоторых социодемографических характеристик и тревожно-депрессивного синдрома — связь показали возраст, пол, семейное положение (с тревогой и депрессией) и наличие инвалидности (с депрессией). Выявлена значимая связь между зрительным дефицитом (снижением максимально корригируемой остроты зрения вдаль лучше видящего глаза) и наличием синдрома тревоги и депрессии, а также между вторичной ретинопатией и синдромом депрессии. Таким образом, можно сделать вывод, что при формировании тревоги и депрессии важно не наличие офтальмологического диагноза у пожилого пациента как таковое (он присутствует у большинства в этой возрастной группе), а то, страдает ли максимально скорректированная функция зрения. Следовательно, для снижения риска развития депрессии и тревоги у пожилых пациентов наиболее важным является сохранение функции органа зрения на приемлемом уровне.

Выявленные ассоциации между синдромами тревоги и депрессии и зрительным дефицитом могут послужить основой профилактического консультирования врачами-специалистами (психотерапевтами, гериатрами) при обнаружении значимого нескорректированного дефицита зрения у пожилого. Полученные результаты исследования будут полезны геронтопсихиатрам, офтальмологам и гериатрам при написании реабилитационной программы пожилого пациента, в том числе при медико-социальной экспертизе. Полученные данные необходимо иметь в виду при организации гериатрического стационара, медицинской и социальной помощи пожилым.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Современные подходы к терапии тревожных расстройств у пациентов пожилого возраста // Мед. совет. 2017. № 5. С. 60–64.
2. Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. М: Пульс, 2011.
3. Драчев С.Н., Попов В.А., Симакова А.А. и др. Оценка стоматологического здоровья участников исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование» в Архангельской области: профиль исследования // Экология человека. 2022. Т. 29, № 7. С. 513–526. <https://doi.org/10.17816/humeco109191>
4. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2021. № 5. С. 252–261. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3009>
5. Жабоева С.Л., Радченко О.Р. Медико-социальные возраст-ассоциированные синдромы как возможный объект профилактического воздействия // Геронтология. 2017. Т. 5, № 4. С. 1–11.
6. Иванец Н.Н., Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В. Особенности депрессивных расстройств у женщин и мужчин // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 11, № 118. С. 15–19. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811115>
7. Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (утв. Минздравом России). М., 2020.
8. Козырева П.М., Смирнов А.И. Динамика социального самочувствия инвалидов: тревоги и надежды // Социол. исследования. 2019. № 8. С. 62–74. <https://doi.org/10.31857/S013216250006161-0>
9. Лабакова А., Молчанов С. Н. Депрессия у лиц пожилого возраста // German Int. J. Modern Sci. 2021. № 19–1. С. 36–39.
10. Левин О.С., Чигагомедова А.Ш. Тревога и агитация у пожилых // Современ. тер. в психиат. и неврол. 2020. № 3–4. С. 13–20.
11. Максимова Н.Е., Лугинина О.В. Модель специализированной геронтопсихиатрической помощи на базе психоневрологического диспансера // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2005. № 1–2. С. 72–77.
12. Международная классификация болезней МКБ-10. <https://mkb-10.com/index.php?pid=6305> (дата обращения 20.12.2023).
13. Михайлова Н.М. Депрессии в позднем возрасте // Рос. мед. журн. 2019. № 14. С. 835.
14. Морозова М.А., Потанин С.С., Бенишвили А.Г. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции // Проф. мед. 2023. Т. 26, № 4. С. 7–14. <https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
15. Прокопьева М.Л., Винокуров Е.В., Собенников В.С. Клинические и клинико-психологические особенности соматизированных депрессий // Acta Biomed. Sci. 2014. Т. 99, № 5. С. 20–24.
16. Соловьев А.Г., Попов В.В., Новикова И.А. Ранняя диагностика и профилактика психических расстройств в пожилом возрасте. Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2016.
17. Юрьева Л.Н., Шустерман Т.И. Проблема диагностики и терапии депрессии у лиц пожилого возраста // Междунар. неврол. журн. 2019. Т. 105, № 3. С. 48–51. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.105.2019.169918>
18. Яблоков М.М. Тревожно-депрессивные и когнитивные нарушения у пожилых пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и катарактой // Науч. результаты биомед. исследований. 2021. Т. 7, № 1. С. 96–105. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-10>
19. Akhtar-Danesh N., Landeen J. Relation between depression and sociodemographic factors // Int. J. Ment. Hlth Syst. 2007. Vol. 1, № 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/1752-4458-1-4>

20. Bocéréan C., Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees // *BMC Psychiat.* 2014. № 14. P. 354. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0354-0>
21. Bourne R.R.A., Flaxman S.R., Braithwaite T. et al. Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Hlth.* 2017. Vol. 5, № 9. P. 888–897.
22. Chiang P.P., Zheng Y., Wong T.Y., Lamoureux E.L. Vision impairment and major causes of vision loss impacts on vision-specific functioning independent of socioeconomic factors // *Ophthalmology.* 2013. Vol. 120, № 2. P. 415–422. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.077>
23. Cong L., Bo Z., Jie Z. et al. Epidemiology, health policy and public health implications of visual impairment and age-related eye diseases in mainland China // *Front. Publ. Hlth.* 2022. Vol. 10. P. 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.966006>
24. Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A.V. et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18 // *Wellcome Open Res.* 2018. Vol. 3, № 3. P. 67. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14619.3>
25. Fenwick E.K., Ong P.G., Man R.E. et al. Association of Vision Impairment and Major Eye Diseases with Mobility and Independence in a Chinese Population // *J.A.M.A. Ophthalmol.* 2016. Vol. 1, № 10. P. 1087–1093. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.2394>
26. Fenwick E.K., Ong P.G., Man R.E.K. et al. Vision impairment and major eye diseases reduce vision-specific emotional well-being in a Chinese population // *Brit. J. Ophthalmol.* 2017. Vol. 101, № 5. P. 686–690. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308701>
27. Gu Y., Cheng H., Liu X. et al. Prevalence of self-reported chronic conditions and poor health among older adults with and without vision impairment in China: a nationally representative cross-sectional survey // *Brit. med. J. Open Ophthalmol.* 2023. Vol. 8, № 1. P. e0012. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001211>
28. Guthrie D.M., Davidson J.G.S., Williams N. et al. Combined impairments in vision, hearing and cognition are associated with greater levels of functional and communication difficulties than cognitive impairment alone: Analysis of interRAI data for home care and long-term care recipients in Ontario // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 2. P. e0192971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192971>
29. Hashemi H., Khabazkhoob M., Nabovati P. et al. The Prevalence of Age-Related Eye Disease in an Elderly Population // *Ophthalmic. Epidem.* Vol. 24, № 4. P. 222–228. <https://doi.org/10.1080/09286586.2016.1270335>
30. Heaton G.R., Davis B.M., Turner L.A., Cordeiro M.F. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2015. Vol. 15, № 2. P. 117–125. <https://doi.org/10.2174/1871524915666150319123015>
31. Jonas J.B., Wei W.B., Xu L. et al. Self-rated depression and eye diseases: The Beijing Eye Study // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 8. P. e0202132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202132>
32. Kilzieh N., Rastam S., Ward K.D., Maziak W. Gender, depression and physical impairment: an epidemiologic perspective from Aleppo, Syria // *Soc. Psychiat. Psychiat. Epidem.* 2010. Vol. 45, № 6. P. 595–602. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0076-7>
33. Krystal K., Ryan E.K.M., Gwyn R. et al. The relationship between diabetic retinopathy and psychosocial functioning: a systematic review // *Qual. Life Res.* 2019. Vol. 28, № 8. P. 2017–2039. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02165-1>
34. Nunes P.V., Suemoto C.K., Rodriguez R.D. et al. Neuropathology of depression in non-demented older adults: A large postmortem study of 741 individuals // *Neurobiol. Aging.* 2022. № 117. P. 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.007>
35. Pop-Jordanova N., Ristova J., Loleska S. Depression in ophthalmological patients // *Affiliat. Expand.* 2014. Vol. 35, № 2. P. 53–58. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2014-0007>
36. Oude Voshaar R.C., Menelaos D., Rob H.S. et al. A 6-year prospective clinical cohort study on the bidirectional association between frailty and depressive disorder // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2021. Vol. 36, № 11. P. 1699–1707. <https://doi.org/10.1002/gps.5588>
37. Wu Y., Ma Q., Sun H.P. et al. Myopia and depressive symptoms among older Chinese adults // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, № 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177613>

Поступила в редакцию 15.02.2024

После доработки 06.03.2024

Принята к публикации 11.03.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 72–79

A.A. Trofimova, A.V. Kudryavtsev, V.A. Postoev, R.N. Zelentsov, I.A. Novikova, A.L. Sannikov

ASSOCIATION BETWEEN EMOTIONAL DISORDERS AND OPHTHALMOPATHOLOGY IN RESIDENTS OF THE ARKHANGELSK REGION AT THE AGE OF 60–74 YEARS

Northern State Medical University, 51 Troitskiy ave., Arkhangelsk 173069, e-mail: info@nsmu.ru

A study was conducted to investigate the associations of the diseases of the organ of vision and its accessory apparatus with anxiety and depression in the elderly people. The study included 678 participants of the ESSE-RF3 population study in the Arkhangelsk region in the age of 60–74 years. We used a questionnaire, including the hospital scale of anxiety and depression score (HADS), and the assessment of the ophthalmological status. It was found that all the study participants had diseases of the visual organ. Elevated depression scores were associated with sex, age, marital status (being single), and disability, elevated anxiety scores — with sex. The scores on the anxiety scale were on average 25% higher in participants whose visual acuity decreased to $\leq 0,5$ units, and showed no independent associations with diagnosed ophthalmological diseases. The scores on the depression scale were on average 33% higher in participants with visual acuity $\leq 0,5$ units, and 22% higher in the presence of retinopathy. In conclusion, anxiety and depression in the elderly people were more associated with visual deficits rather than with the presence of ophthalmological diseases underlying a decrease in functional status.

Key words: ophthalmopathology, cataract, macular degeneration, cognitive impairment, anxiety, depression, old age, retinopathy, gerontopsychiatry

Е.В. Павленко¹, Е.В. Милютина¹, А.В. Чернов², К.С. Багдасарян¹, С.Г. Горелик¹

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ОСТРОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: elenapavl92@yandex.ru; ² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Одной из наиболее сложных задач в медицинской практике является фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста. Эта сложность обусловлена возрастными физиологическими изменениями, высокой частотой мультиморбидности. Возраст пациентов больше не исключает хирургического вмешательства, и эти процедуры часто выполняют пожилым пациентам со сложными сопутствующими заболеваниями. За последние 15 лет во всем мире значительно увеличилось число неотложных госпитализаций.

Ключевые слова: полипрагмазия, гериатрия, пожилой пациент, депрескрайбинг, нежелательная побочная реакция, гериатрические синдромы, старческая астения

Старение населения — это общемировое явление. В результате снижения показателей рождаемости и резкого увеличения ожидаемой продолжительности жизни число людей 65 лет и старше по прогнозам вырастет примерно до 1,5 млрд в 2050 г. [5]. Возраст пациентов больше не исключает хирургического вмешательства, и эти процедуры часто выполняют пожилым пациентам со сложными сопутствующими заболеваниями. За последние 15 лет во всем мире значительно увеличилось число неотложных госпитализаций [9]. Так, недавние данные Центра экономики и организации здравоохранения в Великобритании показали, что 40% госпитализаций приходится на людей старше 65 лет, и на эту возрастную группу приходится самый большой рост госпитализаций с 2000 г. по сравнению с пациентами 18–64 лет (увеличение на 45,6% против 36% соответственно) [13]. Кроме того, наблюдается увеличение частоты экстренных госпитализаций у пациентов старше 75 лет (50%) по сравнению с пациентами 65–69 лет (10%).

Возраст является независимым предиктором заболеваемости и смертности после оперативного вмешательства [10]. Для получения наиболее благоприятных результатов необходима соответ-

ствующая предоперационная оценка, эффективное информирование о целях, на достижение которых направлена операция, оптимизация состояния пациента, снижение воздействия хирургической агрессии и адекватное периоперационное ведение [11]. Независимо от биологического возраста, в центре внимания предоперационной оценки у пожилых людей находятся возможность, преимущества и ограничения хирургического лечения. Поскольку пожилые пациенты представляют собой широко разнородную группу, достижение этой цели требует как клинических, так и неклинических исследований и навыков.

Одной из сложных задач в медицинской практике является фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста. Сложность лечения пожилых пациентов фармпрепаратами обусловлена возрастными физиологическими изменениями, высокой частотой мультиморбидности. Полипрагмазия широко распространена у пожилых пациентов. Полипрагмазией принято считать назначение одному пациенту одновременно более пяти лекарственных препаратов [1]. Увеличение количества используемых лекарственных средств, к сожалению, приводит к возникновению повышенного риска негативных последствий для здоровья пожилых людей, особенно после стресса, каковым является хирургическое вмешательство, развития и прогрессирования гериатрических синдромов и острого функционального дефицита [1]. Таким образом, мультиморбидность приводит к полипрагмазии у гериатрических пациентов, увеличивает риск межлекарственных взаимодействий и ухудшает прогноз и результат хирургического лечения [6]. Когнитивные нарушения, наблюдаемые при делирии в раннем послеоперационном периоде, могут быть связаны с полипрагмазией. Некоторые исследователи отмечают, что количество прини-

маемых лекарств пожилыми пациентами, госпитализированными в стационары, является фактором риска развития делирия [8]. Эффективным методом борьбы с полипрагмазией в настоящее время является депрескрайбинг (deprescribing) — процесс уменьшения, прекращения или отмены лекарств для управления полипрагмазией и улучшения результатов лечения. Он направлен на уменьшение использования определенных лекарств конкретным пациентом в силу того, что они могут причинять вреда больше, чем пользы.

Термин «депрескрайбинг» впервые появился в «Australian Hospital Pharmacy Journal» в 2003 г. в статье под названием «Депрескрайбинг: достижение лучших результатов в отношении здоровья пожилых людей за счет сокращения приема лекарств», в которой были изложены принципы отмены назначения, определены препараты, которые могут быть отменены, заменены или сокращены, план проведения отмены [3].

Падения также связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью у пожилых людей и могут быть спровоцированы некоторыми лекарственными препаратами, что настораживает в раннем послеоперационном периоде. В проспективном когортном исследовании использование четырех препаратов и более было связано с повышенным риском падений и риском повторных падений [7]. В популяционном лонгитудном исследовании у женщин 70 лет и старше полипрагмазия была связана с повышенным риском симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей [12].

Цель исследования — обоснование применения депрескрайбинга для профилактики острого функционального дефицита в раннем послеоперационном периоде у пациентов со старческой астенией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 263 пациента пожилого и старческого возраста (средний возраст $73 \pm 7,2$ года). Исследование проходило в два этапа. Первый этап заключался в изучении развития острого функционального дефицита в раннем послеоперационном периоде. На данном этапе были осмотрены 115 пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в экстренном порядке в хирургическое отделение Городской больницы № 2 (Белгород), из них 75 — со старческой астенией [40 (53,4%) мужчин, 35 (46,6%) женщин], 40 — без старческой астении [19 (58%) мужчин, 21 женщина (42%)]. Критерии включения: экстренный хирургический пациент (госпитализиро-

ванный на экстренное оперативное лечение по поводу острого аппендицита, желчнокаменной болезни), возраст старше 60 лет, наличие синдрома старческой астении, синдрома мальнутриции, падений, депрессии, наличие информированного согласия на участие в исследовании и на обработку персональных данных. Критерии исключения: плановые хирургические больные, экстренные пациенты с другой нозологической формой, возраст младше 60 лет.

Все пациенты проходили обследование в 1-й день на момент поступления: сбор анамнеза, опрос, объективный осмотр, измерение антропометрических данных, комплексная гериатрическая оценка, забор крови на лабораторные исследования при поступлении и через несколько часов после поступления при подготовке пациента к оперативному лечению.

Второй этап исследования — изучение синдрома полипрагмазии как вероятной причины развития гериатрических синдромов и острого функционального дефицита и проведение депрескрайбинга для уменьшения риска развития острого функционального дефицита у пациентов старших возрастных групп с экстренной хирургической патологией.

С этой целью были осмотрены 148 амбулаторных пожилых пациентов 66–89 лет (средний возраст $74,9 \pm 2,3$ года) с желчнокаменной болезнью и полиморбидностью как вероятных пациентов хирургического стационара. Пациенты были распределены по трем возрастным группам: 1-я — 47 пациентов 60–69 лет; 2-я — 51 пациент 70–79 лет; 3-я — 50 пациентов 80–89 лет. Всем пациентам проведена комплексная гериатрическая оценка с оценкой риска падений при помощи шкалы Морсе, дополнительно оценивали лекарственную нагрузку с помощью индекса Чарлсон, число принимаемых препаратов, уровень полипрагмазии. Оценку когнитивного статуса пациентов проводили в рамках комплексной гериатрической оценки.

Все данные были внесены в базу и статистически обработаны. Для описания числовых шкал использовали средние значения и стандартные отклонения в виде $M \pm SD$. На всех графиках для числовых переменных среднее арифметическое отображено точкой, медиана изображена горизонтальным отрезком, межквартильный размах представлен четырехугольником, максимальные и минимальные числовые показатели уровня представлены вертикальными отрезками.

Сравнение обеих групп по числовым переменным проводили с использованием непараметрического метода Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по числовым показателям проводили на осно-

ве непараметрического показателя Крускала—Уоллиса. Статистическую значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определяли с использованием метода χ^2 Пирсона. Анализ взаимосвязей проводили на основе непараметрической ранговой корреляции по методу Спирмену. Анализ динамики переменных в случае сравнения двух периодов осуществляли на основе непараметрического метода Вилкоксона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа результатов исследования первого этапа было получено следующее. У 55,3% пациентов со старческой астенией, поступивших в стационар с острой хирургической патологией, диагностирована умеренная степень синдрома старческой астении, а у 44,7% — выраженная степень. Среди основных гериатрических синдромов отмечены: синдром нарушения передвижения с синдромом падений — у 63,4% пациентов, синдром недостаточности питания — у 21,3%, когнитивный дефицит — у 35,9%, депрессия — у 86,8%.

В раннем послеоперационном периоде достоверно увеличилась распространенность синдрома нарушения передвижения с синдромом падений до 92,3%, синдрома недостаточности питания — до 54,7%, когнитивного дефицита — до 67,4%, депрессии — до 93,4%.

Было отмечено, что более пяти препаратов принимали большинство пациентов со старческой астенией (92,7%) и 54,9% пациентов без старческой астении.

У пациентов с острой хирургической патологией при наличии гериатрических синдромов и старческой астении наблюдали гемодинамические инциденты при операционном стрессе. Из 75 пациентов пожилого и старческого возраста у 20 были зарегистрированы инциденты (26,6% от общего числа операций). У данных пациентов были выявлены нарушения ритма сердца и проводимости (у 3 пациентов), гипертензивные (у 8 пациентов) и гипотензивные (у 9 пациентов) реакции.

У 40 (20%) пациентов без старческой астении наблюдали восемь гемодинамических инцидентов. У них были выявлены нарушения ритма сердца и проводимости (у 1 пациента), гипертензивные реакции (у 3 пациентов), гипотензивные реакции (у 4 пациентов).

Следует отметить, что у пациентов без старческой астении гемодинамические инциденты встречались в 1,3 раза меньше ($p=0,0005$). Эти данные показали, что наличие гериатрических синдромов и старческой астении увеличивает риск появления интраоперационных инцидентов и, как следствие, увеличивается вероятность осложнений раннего послеоперационного периода и развитие острого функционального дефицита. Например, развитие гипотензии в интраоперационном периоде ведёт к развитию послеоперационных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста. У пациентов со старческой астенией требуются меньшие дозы анестетиков, которые необходимы для индукции, а также уменьшаются дозы для поддержания общей анестезии и седации. При некорректной дозировке у пациентов со старческой астенией может развиваться гипотензия, что влечёт за собой ряд осложнений, поэтому пациентам проводили мониторинг глубины анестезии. Также у пациентов со старческой астенией необходимо поддерживать нормальную температуру тела, так как при гипотермии развиваются такие неблагоприятные исходы, как послеоперационный делирий, нарушение функции сердца. В настоящее время известно, что гериатрические пациенты более предрасположены к развитию артериальной гипотензии во время анестезии, чем молодые. В работе И.Б. Заболотских и соавт. указано, что возрастным пациентам требуется снижать дозу пропофола на 20%, им необходимо более длительное время для достижения достаточной глубины анестезии. Отмечается, что при одинаковой концентрации пропофола в плазме крови снижение АД значительно более выражено у пациентов пожилого возраста. Пропофол и сибазон могут оказывать отрицательные гемодинамические эффекты в виде снижения и падения АД. Фентанил не оказывает воздействие на гемодинамику, но может приводить к длительной ИВЛ. При развитии интраоперационной артериальной гипотензии происходит повышенный риск развития острого почечного повреждения, а также миокарда [2].

Целью второго этапа исследования было изучение полипрагмазии как одной из причин развития и прогрессирования гериатрических синдромов и старческой астении у пожилых людей, проведение депрескрайбинга для уменьшения риска интраоперационных осложнений и острого функционального дефицита в раннем послеоперационном периоде.

В ходе данного этапа было отмечено и статистически подтверждено, что наибольшее число гериатрических синдромов выявлено в группе пациентов

Таблица 1

80–89 лет, а наименьшее — в группе 60–69 лет (табл. 1).

Пациенты 80–89 лет имели в среднем на 2,3 гериатрических синдрома больше, чем пациенты 60–69 лет ($p < 0,0001$). Пациенты 70–79 лет имели в среднем на 2,1 гериатрических синдрома меньше, чем у пациентов 80–89 лет ($p < 0,0001$). Пациенты 60–69 лет и 70–79 лет по числу гериатрических синдромов статистически значимо не различались. Общая распространённость гериатрических синдромов у пациентов обследуемой группы составила $2,41 \pm 1,99$.

Старческая астения выявлена у 24 (16,2%) пациентов. При исследовании структуры и распространённости гериатрических синдромов у 109 (73,6%) пожилых пациентов был выявлен синдром полипрагмазии. У 59 (39,9%) пациентов выявлено нарушение сна, нарушение стула отмечено у 47 (31,8%), 38 (25,7%) пациентов имели синдром мальнутриции, синдром падений выявлен у каждого четвертого пациента, недержание мочи — у 22 (14,9%), нарушение когнитивных функций — у 22 (14,9%), реже встречался болевой синдром — у 10,1%, депрессия — у 4,7%.

Распределение гериатрических синдромов у пациентов представлено в табл. 2.

Можно сделать вывод о том, что с возрастом пациента увеличивается количество падений, нарастает болевой синдром, увеличивается полипрагмазия, синдром мальнутриции, учащаются случаи недержания мочи и нарушения стула. Следует отметить, что у пациентов всех возрастных групп наиболее распространённым был синдром полипрагмазии. Это обусловлено нарастанием полиморбидности с возрастом, которая приводит к увеличению количества принимаемых лекарств,

Распределение гериатрических синдромов по возрастным группам, среднее число

Возрастные группы			p (df=2)
60–69 лет, $n=47$	70–79 лет, $n=51$	80–89 лет, $n=50$	
$1,55 \pm 1,28$	$1,72 \pm 1,46$	$3,86 \pm 2,18$	$< 0,0001$

что неизбежно усиливает полипрагмазию. Об этом свидетельствует множество источников литературы. Следует отметить, что врачи могут назначить препарат, который дублирует или противодействует эффекту лекарства, которое пациент уже принимает, или является неподходящим [4].

Стоит отметить, что пациенты пожилого возраста, которые имеют низкий доход, часто испытывают трудности с приобретением лекарственных средств. Они могут отказываться от приема препаратов или уменьшить кратность приема, чтобы продлить наличие препаратов до конца месяца. Из-за полипрагмазии многим пациентам сложно принимать лекарственные средства длительное время в соответствии с аннотацией к препарату.

В ходе изучения влияния полипрагмазии на развитие гериатрических синдромов выявлено, что число гериатрических синдромов в группе пожилых людей, принимающих до пяти лекарственных средств, составило $0,62 \pm 0,55$, в группе пациентов, принимающих 5–8 лекарственных препаратов, — $2,36 \pm 2,03$, а в группе пациентов, принимающих 8 препаратов и более, — $3,20 \pm 1,87$, $p < 0,0001$. Различие между тремя группами позволяет сделать вывод о том, что количество принимаемых пациентом лекарств непосредственно влияет на развитие гериатрических синдромов. Так, пациенты, принимающие до пяти лекарственных средств в среднем,

Таблица 2

Распределение гериатрических синдромов у пациентов, абс. число (%)

Гериатрический синдром	Всего пациентов	Возрастная группа, лет			p (df=2)
		60–69	70–79	80–89	
Падения	37	1 (2,13)	9 (18)	27 (52,94)	$< 0,0001$
Болевой синдром	15	Не выявлен	4 (8)	11 (23,40)	0,0005
Недержание мочи	22	Не выявлено	3 (6)	19 (37,5)	$< 0,0001$
Синдром мальнутриции	22	3 (6)	8 (17)	27 (52,94)	$< 0,0001$
Полипрагмазия	109	25 (53,19)	38 (78)	45 (88,44)	0,0003
Нарушение стула	22	3 (6,38)	11 (22)	33 (64,71)	$< 0,0001$
Нарушение когнитивных функций	22	3 (6,38)	2 (4)	17 (33,33)	$< 0,0001$
Депрессия	7	Не выявлена	Не выявлена	7 (13,73)	0,0009
Старческая астения	24	Не выявлена	2 (4)	22 (43,14)	$< 0,0001$

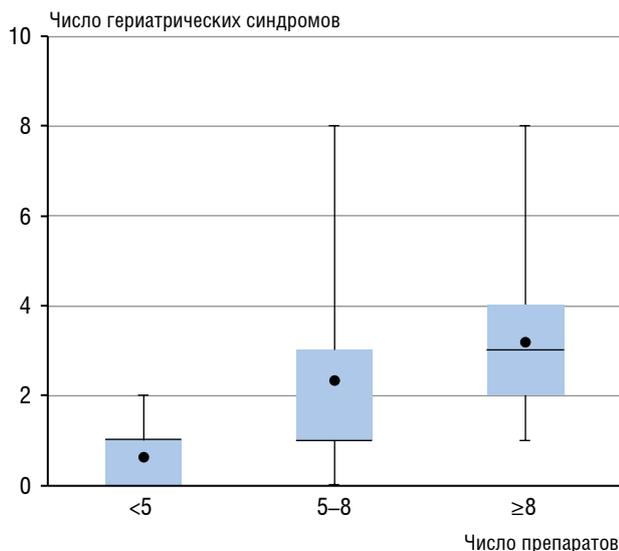


Рис. 1. Показатели гериатрических синдромов у пациентов, принимающих разное число лекарственных средств

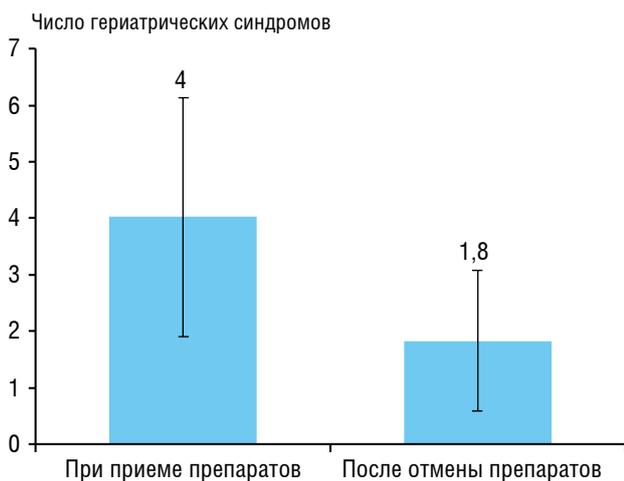


Рис. 2. Число гериатрических синдромов у пациентов до и после депрескрайбинга

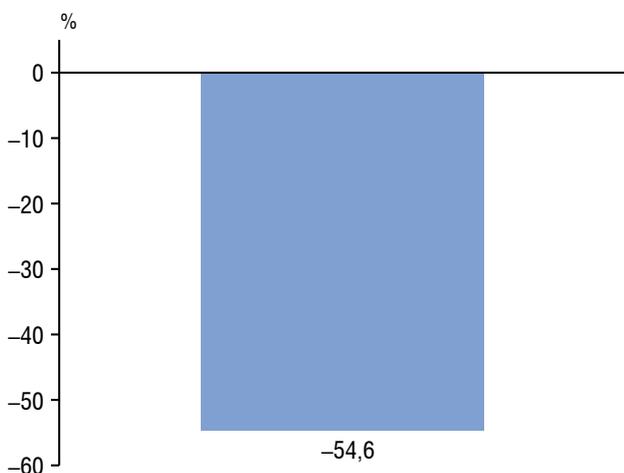


Рис. 3. Количество исчезнувших гериатрических синдромов после депрескрайбинга

имели на 2,6 гериатрических синдрома меньше, чем пациенты, принимающие более восьми лекарственных средств, и на 1,74 синдрома меньше, чем принимающие 5–8 лекарств ($p < 0,0001$), рис. 1.

Анализ полученных в ходе исследования данных показал, что имеются значимые различия между пациентами, принимающими восемь препаратов и более, и пациентами, принимающими до пяти лекарств, по частоте встречаемости гериатрических синдромов. Так, синдром мальнутриции встречается на 36,5% чаще у пациентов, принимающих более восьми препаратов ($p = 0,0004$), нарушение стула — на 48,7% чаще ($p < 0,0001$), нарушение сна — на 43,24% ($p < 0,0015$), падения — на 33,78% ($p = 0,0036$), старческая астения — на 21,62 ($p < 0,0180$).

Таким образом, практически все выявленные гериатрические синдромы различаются по частоте встречаемости между группами пациентов, принимающих разное количество лекарственных препаратов. Частота их встречаемости у пациентов растет с увеличением числа принимаемых лекарственных средств.

Своевременное снижение лекарственной нагрузки на пожилых пациентов может не только уменьшить число гериатрических синдромов, что будет являться профилактикой их развития или прогрессирования при острой хирургической патологии, но и, следовательно, снизить процент периоперационных осложнений и острого функционального дефицита в раннем послеоперационном периоде.

Проведенный депрескрайбинг с уменьшением лекарственной нагрузки на пациента показал, что постепенная отмена лекарственных препаратов, уменьшение дозировок, перевод пациентов на фиксированные комбинированные формы снизили уровень полипрагмазии у пациентов обследуемой группы, а также уменьшили число гериатрических синдромов. Так, общее среднее число гериатрических синдромов уменьшилось с $4,02 \pm 2,11$ до $1,83 \pm 1,25$ ($p < 0,0001$), рис. 2, 3.

Отмену лекарственных препаратов проводили систематически, постепенно. В первоочередном порядке были отменены препараты, которые не показаны пациенту. На первом этапе рассматривали все принимаемые пациентом лекарственные препараты. На втором этапе программы депрескрайбинга оценивали риск вреда для пациента, связанного с приемом лекарственного средства. На третьем этапе формировали список лекарственных препаратов в приоритетном порядке для дальнейшей их отмены. Четвертым этапом программы стала под-

готовка пациентов к процессу депрескрайбинга, оценка готовности и желания пациентов участвовать в процессе отмены лекарств. На этом этапе программы была сформирована группа пациентов для проведения депрескрайбинга. На пятом этапе программы проводили депрескрайбинг. В данном случае пациенты принимали лекарства по рекомендации знакомых, соседей, на основании рекламы на телевидении. Такие препараты не несли пользы для пациентов, а вызывали развитие множества побочных эффектов, имели противопоказания для приема у данной возрастной категории, были несовместимы друг с другом. К примеру, встречалось применение двух разных бета-блокаторов одновременно, в этом случае пациенты самостоятельно начинали принимать второй бета-блокатор по совету знакомых. Необоснованное назначение лекарств врачами встречалось редко, однако выявлен ряд побочных эффектов, связанных с высокой дозировкой. Примером этого является развитие брадикардии на фоне приема бета-блокаторов, развитие гипотензии из-за высоких доз гипотензивных препаратов. В данном случае проводили снижение дозы лекарственных препаратов с последующим мониторингом побочных реакций и оценкой риска прогрессирования основного хронического заболевания.

В случае прогрессирования или декомпенсации хронических заболеваний лекарственный препарат назначали повторно в прежней дозе. В ходе исследования при пересмотре схем лечения производили замену принимаемых лекарственных средств на препараты, оказывающие более благоприятный эффект. Несколько лекарств заменяли одной комбинированной формой, что снижало число принимаемых таблеток на 2–3 в сут. Пациентам, которые регулярно принимали слабительные средства, были даны рекомендации по питанию и активному образу жизни как альтернатива лекарственного лечения запоров, что привело к снижению лекарственной нагрузки и развития нежелательных побочных реакций. В результате депрескрайбинга число герiatricеских синдромов у пациентов 70–79 лет уменьшилось с $1,72 \pm 1,46$ до 1 ± 1 , а у пациентов 80–89 лет — с $3,86 \pm 2,18$ до $1,98 \pm 1,32$ ($\rho = 0,4170$). После снижения лекарственной нагрузки количество пациентов 80–89 с синдромом мальнутриции уменьшилось с 52,94 до 15,56%, но увеличилось количество пациентов с риском недостаточности питания до 37,78%, а количество пациентов 70–79 лет с синдромом мальнутриции снизилось с 6 до 0%. Частота встречаемости синдрома падений

у пациентов 60–69 лет снизилась с 2,13 до 0%, в группе 70–79 лет — с 18 до 0%, а в группе 80–89 лет — с 52,94 до 17,78%. Частота синдрома недержания мочи после отмены препаратов в группе пациентов 80–89 лет снизилась с 37,25 до 35,56%, а у пациентов 70–75 лет — с 6 до 0%. Частота полипрагмазии уменьшилась по всем возрастным категориям: у пациентов 80–89 лет — с 88,24 до 33,33%, 70–79 лет — с 78 до 11,11%, 60–65 — с 53,19 до 26,67%. Количество пациентов 80–89 лет с нарушением стула уменьшилось с 64,71 до 26,67%.

Корреляционный анализ показал, что число герiatricеских синдромов умеренно положительно коррелирует с числом принимаемых лекарственных препаратов [$R_s = 0,58$ (число принимаемых препаратов), $\rho < 0,01$]. В данном исследовании выводы сделаны в соответствии со шкалой Чеддока.

Выводы

Пациенты со старческой астенией, поступившие в экстренном порядке, имеют небольшой физиологический резерв, а серьезное оперативное вмешательство приводит к высокой смертности и повышенной зависимости от посторонней помощи. Учитывая этот факт, следует развивать и разрабатывать методы профилактики, препятствующие ухудшению состояния пациентов с синдромом старческой астении. Одним из таких методов является предупреждение полипрагмазии, широко распространенной у пациентов пожилого и старческого возраста, которая повышает риск развития герiatricеских синдромов и ухудшает состояние при оперативном лечении. Проведение депрескрайбинга уменьшает риск развития и прогрессирования основных герiatricеских синдромов, старческой астении, острого функционального дефицита, а также риска интра- и послеоперационных осложнений у пожилых пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Барабанщиков А.А., Горелик С.Г., Примушко П.В. Оценка роли экзогенных факторов в развитии синдрома мальнутриции у пожилых пациентов хирургического профиля и взаимосвязи хронических заболеваний пищеварительной системы с синдромом мальнутриции // *Клин. геронтол.* 2021. Т. 27, № 5–6. С. 31–37.
2. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н. и др. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Анестезиол. и реаниматол.* 2021. Т. 3. С. 6–27.
3. Леонова М.В. Депрескрайбинг против полипрагмазии: возможности метода // *Фарматека.* 2019. Т. 26, № 9. С. 26–34. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.9.26-34>

4. *Al-Worafi Y.M.* Drug Safety in Developing Countries. United Arab Emirates: Academic Press, 2020. P. 603–611.
5. *Beard J.R., Officer A., De Carvalho I.A. et al.* The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing // *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10033). № 21. P. 2145–2154.
6. *Bitter K., Schlender J.F., Woltersdorf R.* Arzneimittelinteraktionen im Alter: Welche sind wirklich wichtig? [Drug-drug interactions in the elderly: Which ones really matter?] // *Internist (Berl)*. 2016. Vol. 57, № 7. P. 728–734.
7. *Fletcher P.S., Berg K., Dolby D.M., Hirdes J.P.* Risk factors of falling among elderly people living in the community // *J. Patient. Saf.* 2009. Vol. 5. P. 61–66.
8. *Martin N.J., Stones M.J., Young J.E. et al.* The development of delirium: a prospective cohort study in a public hospital // *Int. Psychogeriatr*. 2000. Vol. 12. P. 117–127.
9. *McVeigh T.P., Al-Azawi D., O'Donoghue G.T., Kerin M.J.* Assessing the impact of an ageing population on complication rates and in-patient length of stay // *Int. J. Surg.* 2013. Vol. 11, № 9. P. 872–875.
10. *Polanczyk C.A., Marcantonio E., Goldman L. et al.* Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery // *Ann. intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 637–643.
11. *Samji N.S., Heda R., Satapathy S.K.* Peri-transplant management of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant candidates // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 10.
12. *Tromp A.M., Pluzhim S.M., Smith J. H. et al.* Fall risk screening test: A positive study of predictors of falls in elderly people living in the community // *J. clin. Epidem.* 2001. Vol. 54. P. 837–844.
13. *Wittenberg R., Sharpin L., McCormick B., Hurst J.* The ageing society and emergency hospital admissions // *Hlth Policy*. 2017. Vol. 121, № 8. P. 923–928.

Поступила в редакцию 03.07.2023
Поступила после доработки 29.03.2024
Принята к публикации 01.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 80–86

E.V. Pavlenko¹, E.V. Milutina¹, A.V. Chernov², K.S. Baghdasaryan¹, S.G. Gorelik¹

**PREVENTION OF THE DEVELOPMENT OF GERIATRIC SYNDROMES
AND ACUTE FUNCTIONAL DEFICIENCY IN PATIENTS WITH FRAILTY**

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015,
e-mail: elenapavl92@yandex.ru; ² Burdenko State Medical University, 10 Studencheskaya str.,
Voronezh 394036

One of the most difficult tasks in medical practice is pharmacotherapy in elderly and senile patients. The complexity of pharmacotherapy in elderly patients is due to age-related physiological changes, high frequency of multimorbidity. The age of patients no longer precludes surgical intervention, and surgical procedures are often performed on elderly patients with complex comorbidities. Over the past 15 years, the number of emergency hospitalizations has increased significantly worldwide

Key words: *polypragmasia, geriatrics, elderly patient, deprescribing, undesirable side reaction, geriatric syndromes, frailty*

Е.С. Лаптева, А.Л. Арьев

ОЦЕНКА ХРУПКОСТИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности им. Э.С. Пушкиной, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: les67@mail.ru

Представлен обзор по использованию комплексной гериатрической оценки (КГО) и ее компонентов в онкологии. Продемонстрирована доказательная база увеличения онкологической заболеваемости у пожилых людей во всем мире. Тактика лечения пожилых людей с данной патологией является сложной задачей. Многими авторами доказано, что КГО является сильным предиктором нежелательных явлений у пациентов старше трудоспособного возраста со злокачественными онкологическими заболеваниями. КГО рекомендована в онкологической практике по многим причинам: верификация проблем со здоровьем, обычно не выявляемых при рутинном онкологическом обследовании, проведение неонкологических вмешательств, а также изменение плана лечения онкологического заболевания. КГО является золотым стандартом в гериатрической онкологии для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и оптимизации лечения злокачественных новообразований, включая тактику общего ведения больного. Тем не менее, можно констатировать, что окончательная точка в поиске научно обоснованных и эффективных инструментов оценки хрупкости в практике гериатрической онкологии еще не поставлена. Сделан вывод, что разработка новых шкал и индексных показателей, а также применение модели КГО в целом может обеспечить адекватную помощь онкологическим больным гериатрического профиля.

Ключевые слова: комплексная гериатрическая оценка, синдром старческой астении, онкология, гериатрический синдром

В 2022 г. в РФ зарегистрировано 624 835 впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО), из них 283 179 у мужчин и 341 656 у женщин, что на 7,6% выше, чем в 2021 г. (в 2021 г. — 580 415 случаев ЗНО), однако на 2,4% ниже, чем в 2019 г. (в 2019 г. — 640 391 случай ЗНО).

Максимальные показатели заболеваемости ЗНО в 2022 г. в России наблюдали в старших возрастных группах: 65–85 лет и старше — у женщин, 60–85 лет и старше — у мужчин, средний возраст заболевших — 64,7 года [4]. Прогнозируемые на 2023 г. данные смертности

от онкопатологии в ЕС (пяти основных странах ЕС и Великобритании) были благоприятными: они снизились на 6% у мужчин и на 3,72% у женщин в странах ЕС. Однако количество смертей увеличивалось из-за роста и старения населения, и в 2023 г. ожидалось 1 261 990 смертей (702 214 мужчин и 559 776 женщин) [33].

Заболеваемость ЗНО у пожилых людей во всем мире растет. Так, в 2017 г. во Франции 65% всех случаев рака было диагностировано у пожилых людей 65 лет и старше [28]. К 2030 г. 70% всех случаев рака в США будут возникать у пациентов старше 65 лет [55]. Ведение пожилых людей с ЗНО является сложной задачей. Лечение пациентов с онкопатологией часто основывается на хронологическом возрасте, но это не отражает гетерогенность данной популяции и плохо прогнозирует переносимость лечения. Появляется все больше свидетельств того, что процесс принятия решения должен, скорее, основываться на функциональном возрасте пациента [50].

Включение комплексной гериатрической оценки (КГО) в программу обследования пожилых людей с онкологическими заболеваниями и ухода за ними позволяет выявить некоторые распространенные возраст-ассоциированные заболевания, гериатрические синдромы и может способствовать замедлению их прогрессирования и даже устранению. Предотвращение гериатрических синдромов или нарушений, выявленных при КГО, может оказать положительное влияние на такие исходы, как завершение противоопухолевой терапии, заболеваемость или смертность, а также на частоту посещений отделений неотложной помощи и частоту госпитализаций у пожилых онкологических пациентов [7].

Использование комплексной гериатрической оценки в гериатрической онкологии

Доказано, что КГО позволяет в значительной степени предсказать нежелательные явления

у гериатрических пациентов с онкопатологией, ее проведение рекомендовано Международным обществом гериатрической онкологии (Société Internationale d'Oncologie Gériatrique — SIOG) при принятии решений о лечении. Согласно SIOG, необходимо оценить такие составляющие КГО, как функциональное состояние, сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение, когнитивные способности, утомляемость, психосоциальный статус, питание и гериатрические синдромы, социальный статус [56]. В дополнение к обычной КГО, оценка степени хрупкости все чаще становится неотъемлемой частью онкогериатрического подхода к больному и хорошо отражает его функциональный резерв [22]. Frailty (хрупкость) проявляется снижением физиологического резерва и функций многих систем организма и приводит к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию различных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и возможности смерти. В онкогериатрической популяции хрупкость связана с неблагоприятными исходами, такими как хирургические осложнения, подъем заболеваемости на фоне противоопухолевой терапии и увеличение смертности [21, 22]. Разработано множество инструментов для выявления хрупкости, наиболее распространенными являются критерии L. Fried [18] и индекс хрупкости [35], но возможно и выполнение тестов физической работоспособности, таких как скорость походки или краткая батарея тестов физического функционирования (SPPB) [6]. Низкий балл SPPB, скорость походки или тест Timed Up & Go («встань и иди») связаны со смертностью, осложнениями лечения и снижением функциональной активности [43, 44, 53]. Тем не менее, они были недостаточно изучены в процессе принятия решения о лечении в гериатрической онкологии.

КГО в онкологической практике рекомендована по многим причинам: выявление проблем со здоровьем, обычно не определяемых при рутинном онкологическом обследовании, проведение неонкологических вмешательств, а также изменение плана лечения рака. В обзоре М. Намакер и соавт. показали, что КГО изменяет план лечения онкологических заболеваний у 28% пациентов (диапазон 8–54%), в первую очередь в пользу менее интенсивного варианта лечения. Неонкологические вмешательства были рекомендованы в среднем 72% пациентов (диапазон 26–100%), чаще всего они были связаны с социальными проблемами (39%), состоянием питания (32%) и полипрагмазией

(31%). Влияние на исход лечения было различным, с положительной тенденцией на завершение лечения (положительный эффект в 75% исследований) и на осложнения, связанные с лечением (55% исследований). Однако знаний о том, какой именно домен КГО может повлиять на изменение решения о лечении ЗНО, пока недостаточно. Лишь в нескольких исследованиях предпринимались попытки определить параметры КГО, связанные с изменением плана лечения рака [20]. Хрупкость и физическая работоспособность оцениваются редко [51, 58].

Как отмечают В.С. Остапенко и соавт., «отсутствие достаточных знаний в области гериатрической помощи среди медицинских работников, занимающихся лечением пациентов с онкологическими заболеваниями, и низкая когорта пациентов старческого возраста (75–89 лет) в исследованиях приводят к уязвимости этих пациентов как для “чрезмерного”, так и для “недостаточного” лечения». Накоплено много данных, свидетельствующих о превосходстве КГО в выявлении ослабленных пациентов с риском неблагоприятных исходов в сравнении с обычной клинической оценкой или традиционными инструментами, используемыми в онкологии. Планирование терапии с учетом гериатрического статуса и предпочтений пациента позволяет добиться лучших результатов и удовлетворенности пациентов с онкологическими заболеваниями [3]. Многие авторы констатируют, что КГО является золотым стандартом в гериатрической онкологии для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и оптимизации лечения онкопатологии [2]. Большое количество исследований продемонстрировали, что КГО может изменить решение о лечении рака. Однако мало известно о том, какие области КГО связаны с этим изменением. Более того, влияние слабости и физической работоспособности на изменение плана лечения рака оценивалось редко [51]. Еще актуален вопрос о том, что КГО требует много времени и ресурсов, а также требует опыта гериатров, которые не всегда доступны в стандартных онкологических клиниках. То есть гериатрическая оценка по-прежнему недостаточно внедрена в рутинную клиническую практику.

Поскольку КГО — это многокомпонентная модель, она, по-видимому, непрактична в интенсивной онкологической практике. Сокращение или модификация КГО — это подход, который поможет сделать оценку возможной при рутинном лечении рака. S. Ingram и соавт. и A. Nurgia и соавт. были

одними из первых, кто описал возможность включения КГО в оценку онкологического больного [23, 26]. В своем исследовании А. Nutria и соавт. предполагают, что КГО может быть разумно включена в активную онкологическую практику, при этом большая часть оценки может быть проведена самостоятельно. Эта группа исследователей сообщила, что среднее время до завершения сокращенной КГО составило 27 мин (диапазон 8–45 мин) [1, 23]. Другие авторы также определили, что выполнение краткой КГО в условиях местной онкологии является выполнимой задачей для медицинского персонала [57]. Конкретные инструменты, составляющие КГО, могут быть более полезными, чем другие, и выбранные, более релевантные области также могут быть включены в элементы скрининга, которые были бы более краткими, чем КГО.

В связи с этим, согласованные рекомендации Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) [25], Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [42] и SIOG [13] рассматривают «двухэтапный подход» как разумную стратегию, при которой первый шаг включает гериатрический скрининг-тест для выявления пациентов с высоким риском хрупкости, а второй шаг предусматривает полную КГО и проводится врачами-гериатрами [14, 15, 17, 30, 45, 47].

Начиная с рекомендаций SIOG 2005 г., в 44 различных исследованиях было изучено в общей сложности 17 различных инструментов для оценки наилучшего скринингового теста в онкогериатрии. К ним относятся G-8, онкогериатрический скрининг (OGS — Onco-Geriatric Screening), Сокращенная комплексная гериатрическая оценка (Abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment), Программа онкологии взрослых пожилых людей (SAOP — Senior Adult Oncology Program) 2, Gerhematolim, обследование уязвимых пожилых людей-13 (VES-13) и фламандская версия Инструмента скрининга риска сортировки (fTRST — Flemish Version of the Triage Risk Screening Tool) [13].

Доказательная база необходимости комплексной гериатрической оценки в онкологической практике

418 пациентов, средний возраст $82,8 \pm 5,5$ лет, были включены в исследование в период с октября 2011 г. по январь 2016 г., и 384 из них были направлены с первоначальным планом лечения ЗНО. Этот первоначальный план лечения рака был изме-

нен у 64 пациентов (16,7%). При многофакторном анализе КГО-доменами, связанными с изменением плана лечения онкопатологии, были когнитивные нарушения по шкале MMSE ($\rho=0,020$), недостаточное питание по шкале MNA ($\rho=0,023$) и низкая физическая работоспособность по шкале Short Physical Performance Battery ($\rho=0,010$) [51].

По мнению М. Molina-Garrido и соавт., хрупкие пациенты по профилю «гериатрия», страдающие онкологическими заболеваниями, — это пациенты, которые могли бы извлечь наибольшую пользу из применения модели КГО [39].

Для оценки общего состояния онкологического больного онкологам более 50 лет используют Шкалу Карновского (Karnofsky Performance Status Scale) или оценку статуса больного по шкале ECOG для измерения уровня активности пациентов и ухода, в котором они нуждаются [29]. L. Repetto и соавт. продемонстрировали, что КГО дает дополнительную информацию к функциональному статусу, измеряемому, например, по статусу работоспособности, у пожилых пациентов с раком [46].

Неспособность выполнять одно или несколько основных повседневных действий (ADL) — умывание, контроль над отправлением естественных надобностей, прием пищи, перемещение, туалет, одевание — классифицирует человека как слабого и предполагает, что у него возникнут осложнения при воздействии каких-либо обстоятельств, вызывающих стресс (например, при химиотерапии). Аналогичным образом, невозможность выполнения инструментальной ADL (IADL) или базовой ADL ассоциирована с повышенной смертностью [27]. Кроме того, невозможность использования некоторых инструментальных средств позволяет предсказать развитие деменции [8] и повышенный риск интоксикации, связанный с химиотерапией [40].

Многие авторы пытались ввести в практику концепцию хрупкости и представили список объективных критериев. В результате ими был предложен набор шкал и инструментов скрининга, которые направлены на лучшее определение и количественную оценку синдрома старческой астении. Эти скрининговые анкеты могут выявить тех пациентов, которым может быть полезна полная КГО, поскольку она требует много времени. Тем не менее, неизвестно, какие из этих инструментов являются лучшими для надлежащего отбора пациентов, а какие предпочтительнее в области онкогериатрии.

В области диагностики онкопатологии у пациентов по профилю «гериатрия» используют анкеты для скрининга хрупкости: Обследование

уязвимых пожилых людей (Vulnerable Elders Survey-13 — VES-13), Гериатрическая оценка-8 (Geriatric-8, или G-8) и Индекс хрупкости Гронингена (Groeningen Frailty Index, или GFI). Опросник VES-13 оценивает возраст, функциональный статус, самооценку состояния здоровья и уровень активности пациента [48, 49]. В выборке пожилых людей от Medicare, которую использовали для проверки этого теста, оценка ≥ 3 показала, что уязвимыми являются 32% пожилых людей. У этой группы был риск смерти или функционального дефицита через 2 года, который в 4 раза выше по сравнению с теми, кто набрал < 3 баллов. Более высокие баллы коррелировали с повышенным риском смерти или снижением функционального резерва [34]. Таким образом, оценка ≥ 3 подразумевает необходимость полной КГО [49]. Среднее время прохождения теста VES-13 составляет менее 5 мин [54]. VES-13 используют в онкологии для отбора пожилых людей, которые могут переносить противоопухолевую терапию [11].

Недавно S. Mohile и соавт. провели пилотное исследование с участием гериатрических пациентов с диагнозом рака предстательной железы, получавших терапию андрогенной депривации, и сопоставили опросник VES-13 с традиционной КГО. Пациенты, набравшие > 2 баллов по шкале VES-13, имели плохое функциональное состояние, больше сопутствующих заболеваний и самые низкие когнитивные функции [36]. Исследование, проведенное в испанской популяции (выборка ограничена пациентами с диагнозом рака молочной железы), показало, что существует сильная корреляция опросника VES-13 и КГО и что способность опросника предсказывать хрупкость высока [37].

A. Luciani и соавт. показали, что опросник VES-13 представляет собой инструмент скрининга хрупкости, полезный при раке у пожилых людей, и позволяет с высокой точностью предсказать функциональные нарушения [31]. C. Owusu и соавт. продемонстрировали, что как опросник Восточной кооперативной онкологической группы с оценкой эффективности (ECOG-PS), так и Шкала Карновского эквивалентны опроснику VES-13 по своей способности выявлять пациентов с риском развития хрупкости. Совсем недавно опросник VES-13 сравнивали с критериями L. Fried (проект исследования сердечно-сосудистого здоровья, CHS), причем первый инструмент скрининга продемонстрировал большую чувствительность, чем второй [41]. Однако хотя опросник VES-13 является наиболее распространенным

и широко используется в качестве инструмента скрининга хрупкости, некоторые авторы считают, что VES-13 не может заменить КГО, поскольку, согласно различным исследованиям, в которых он использовался, его отрицательная прогностическая ценность не превышает 70% [12, 38].

Анкета, включающая восемь параметров (G-8) — возраст, характер употребления пищи, потеря массы тела, подвижность, неврологические проблемы, ИМТ, оценка физического состояния и количество принимаемых лекарственных препаратов, — по мнению авторов, является хорошим инструментом скрининга хрупкости [10]. Однако существует незначительное количество исследований, в которых использовали этот опросник.

Индекс хрупкости Гронингена (GFI) — это простой инструмент скрининга хрупкости; по мнению некоторых авторов, он полезен для отбора тех пожилых людей, у которых необходимо применять КГО, и для прогнозирования риска смертности, связанного с химиотерапией [5].

Таким образом, можно говорить о необходимости дополнительных исследований по поиску наилучшего инструмента при прогнозировании риска хрупкости у пациентов с диагнозом ЗНО по профилю «гериатрия».

В исследовании A. Luciani и соавт. рассматривали изучение остеопоротических переломов (опросник Study of Osteoporotic Fractures — SOF) как средство прогнозирования хрупкости. Его чувствительность по сравнению с КГО составила 89% (95% ДИ 84,7–92,5%), а специфичность — 81,1% (95% ДИ 73,2–87,5%). Авторы считают, что это еще один инструмент скрининга, который следует использовать в этой популяции [32].

В Испании в амбулаторных условиях чаще всего используют анкету J. Barber и соавт. [9]. Она состоит из девяти пунктов, проста в использовании и позволяет отобрать пожилых пациентов с риском развития хрупкости (ответив «да» на один или несколько из девяти пунктов). Она обладает высокой чувствительностью (95%) [52]. Каждый элемент может рассматриваться как фактор риска функциональных нарушений и/или госпитализации в стационар. Опросник Барбера (J.H. Barber) использовали только один раз в области онкогериатрии. Его корреляция с КГО и способность прогнозировать хрупкость невысоки [37].

Наконец, M.E. Namaker и соавт. провели систематический обзор различных скрининговых опросников для пожилых онкологических больных (VES-13, Инструмент скрининга риска сортиров-

ки, критерии G-8, GFI, J. Barber, L. Fried и краткая форма КГО) и пришли к выводу, что на данный момент всем онкологическим больным по профилю «гериатрия» следует проводить полную КГО, поскольку ни один из инструментов скрининга не обладает достаточной дискриминантной способностью (таблица) [19].

Цель этих анкет — оценка пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом рака и отбор тех пациентов, которые не переносят химиотерапию. На сегодняшний день доступны две модели прогнозирования токсичности у этих пациентов: Шкала оценки риска химиотерапии для пациентов старшего возраста (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients — CRASH), индекс Extermann и индекс Hurria.

Шкала CRASH включает оценку гематологической и негематологической токсичности и такие элементы КГО, как результаты Инструментальной активности в повседневной жизни, Краткой шкалы питания и Краткой шкалы оценки психического статуса. Согласно шкале CRASH, предикторами гематологической токсичности являются количество лимфоцитов, уровень аспаратаминотрансферазы (АСАТ-АСТ), показатель IADL (Шкала оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни), уровень ЛДГ и ДАД; предикторами негематологической токсичности — уровень гемоглобина (Hb), клиренс креатинина (eGFR), уровень сывороточного альбумина (SA), само-оценка состояния здоровья, исходное состояние (определяется с помощью ECOG-PS), когнитивный статус (оценивается с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса — Mini-Mental State Examination) и ситуация с питанием (оценивается с помощью Краткой шкалы оценки питания — Mini Nutritional Assessment, MNA) [16].

С другой стороны, модель А. Hurria и соавт., которая также включает показатели гериатрической оценки, лабораторные данные и другие переменные, относящиеся к пациенту, а также характеристики опухоли и особенности лечения, позволяет классифицировать пациентов по низкому, промежуточному или высокому риску токсичности химиотерапии [24].

В период с января 2015 г. по май 2017 г. в поликлинике Ospedale Сан-Мартино (Генуя, Италия) были обследованы 282 подходящих пациента, средний возраст — $79,02 \pm 5,87$ года (диапазон 65–93 года), около 40% пациентов были старше 80 лет, 54% — женщины, 46% — мужчи-

Чувствительность и специфичность комплексной гериатрической оценки, %

Инструмент	Чувствительность	Специфичность
VES-13	68	78
Geriatric-8 (G-8)	87	61
Инструмент скрининга риска сортировки	92	47
Индекс Гронингена	57	86
Опросник Барбера	59	79
Укороченная КГО (уКГО)	51	91

ны. Колоректальный рак и рак молочной железы были наиболее распространенными типами новообразований, по поводу которых пациенты получали лечение, составляя 50 и 24% соответственно. Были протестированы такие инструменты, как G-8 и SAOP2, у 282 пациентов с диагнозом солидного рака и кандидатами на хирургическое, медикаментозное и/или лучевое лечение. В качестве эталона использовали КГО, включая изучение функционального и когнитивного статуса, депрессии, питания, сопутствующей патологии, социального статуса и качества жизни. Кривые ROC (Receiver Operating Characteristic, или кривая ошибок) использовали для сравнения двух инструментов скрининга. Было сделано заключение, что такие инструменты, как G-8 и SAOP2, показали хорошую способность к скринингу хрупкости в обследованной популяции онкологических больных, при этом SAOP2 показал несколько лучшие результаты, чем G-8 [47].

В учебном пособии Е.В. Ткаченко и соавт. представлены наиболее важные аспекты обследования пациентов по профилю «гериатрия» с лимфопролиферативными новообразованиями. Изложены основные методы комплексного гериатрического обследования и их интерпретация. Подчеркивается, что в обязательном порядке пожилым пациентам необходимо проводить скрининг астении, которая коррелирует с результатами КГО. Ссылаясь на вышеупомянутую статью М. Hamaker и соавт., авторы констатируют, что доступные методы скрининга хрупкости не обладают достаточной дискриминантной способностью для отбора пациентов и дальнейшей оценки, и поэтому онкологическим больным пожилого возраста следует проводить КГО [3].

Резюмируя изложенное, можно констатировать, что окончательная точка в поиске научно обоснованных и эффективных инструментов оценки хрупкости в практике гериатрической онкологии еще не поставлена.

Выводы

Исследования в области онкогериатрии должны быть направлены на совершенствование стандартизированного гериатрического обследования пациентов, расширение биологических знаний об этой группе населения и разработку специальных клинических исследований для наиболее уязвимых пациентов и/или людей старше 60 лет. До сих пор не существует единой модели комплексной гериатрической оценки в онкогериатрии, но есть достаточные доказательства того, что такая оценка должна быть проведена. На данный момент ни один из проанализированных опросников, применение которых требует меньше времени, не способен заменить собой комплексную гериатрическую оценку [39]. Для точной настройки процесса принятия решений для этой растущей популяции пациентов потребуются более конкретные и надежные данные о влиянии гериатрической оценки на соответствующие онкологические и неонкологические исходы, такие как выживаемость и качество жизни.

Можно полагать, что разработка новых шкал и индексных показателей, а также применение модели комплексной гериатрической оценки в целом может обеспечить адекватную помощь пожилым онкологическим больным.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Лаптева Е.С., Аристов С.Н., Арьев А.А. Хронометраж и методология комплексной гериатрической оценки на примере городского гериатрического центра // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 1. С. 62–64. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.007>
- Остапенко В.С., Абсалямов Р.И. На стыке гериатрии и онкологии: состояние проблемы // Рос. журн. гериат. мед. 2023. Т. 2, № 14. С. 86–91. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2023-86-91>
- Ткаченко Е.В., Алексеева Ю.В., Бриш Н.А. и др. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021.
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // Сибирский онкол. журн. 2023. Т. 22, № 5. С. 5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>
- Aaldriks A., Maartense E., Le Cessie S. et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2011. Vol. 79. P. 205–212.
- Abellan van Kan G., Rolland Y., Bergman H. et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice // J. Nutr. Hlth Aging. 2008. Vol. 12. № 1. P. 29–37.
- Aparicio T., Jouve J., Teillet L. et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients // J. clin. Oncol. 2013. Vol. 31. P. 1464–1470.
- Barbeger G., Fabrigoule C., Helmer C. et al. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? // J. Amer. Geriat. Soc. 1999. Vol. 47. P. 456–462.
- Barber J., Wallis J., McKeating E. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care // J. Royal General Practition. 1980. Vol. 30. P. 49–51.
- Bellera C., Rainfray M., Mathoulin-Pélissier S. et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. P. 2166–2172.
- Biganzoli L., Apro M., Balducci L. et al. Adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2004. Vol. 5. P. 188–95. Discussion 196–197.
- Biganzoli L., Boni L., Becheri D. et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool? // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24, № 2. P. 494–500.
- Decoster L., Van Puyvelde K., Mohile S. et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. P. 288–300.
- Extermann M. Basic assessment of the older cancer patient // Curr. Treat. Options Oncol. 2011. Vol. 12. P. 276–285.
- Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting // Seminars Radiat. Oncol. 2012. Vol. 22. P. 272–276.
- Extermann M., Boler I., Reich R. et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score // Cancer. 2012. Vol. 118. P. 3377–3386.
- Fagard K., Casaer J., Wolthuis A. et al. Value of geriatric screening and assessment in predicting postoperative complications in patients older than 70 years undergoing surgery for colorectal cancer // J. Geriat. Oncol. 2017. Vol. 8. P. 320–332.
- Fried L., Tangen C., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56, № 3. P. 146–156.
- Hamaker M., Jonker J. De Rooij S. et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13, № 10. P. 437–444.
- Hamaker M., Te Molder M., Thielen N. et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients — a systematic review // J. Geriat. Oncol. 2018. Vol. 9, № 5. P. 430–440.
- Handforth C., Clegg A., Young C. et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review // Ann. Oncol. Off J. Europ. Soc. Med. Oncol. 2015. Vol. 26, № 6. P. 1091–10101.
- Huisinigh-Scheetz M., Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? // J. Geriat. Oncol. 2017. Vol. 8, № 1. P. 8–15.
- Hurria A., Gupta S., Zauderer M. et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study // Cancer. 2005. Vol. 104. P. 1998–2005.
- Hurria A., Togawa K., Mohile S. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study // J. clin. Oncol. 2011. Vol. 29. P. 3457–3465.
- Hurria A., Wildes T., Blair S. et al. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology // J. Nat. Compr. Canc. Netw. 2014. Vol. 12. P. 82–126.
- Ingram S., Seo P., Martell R. et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology // J. clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 770–775.
- Inouye S., Peduzzi P., Robison J. et al. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients // J.A.M.A. 1998. Vol. 279, № 15. P. 1187–1193. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1187>
- Jéhannin-Ligier K., Dantony E., Bossard N. et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017.
- Karnofsky D. Determining the extent of the cancer and clinical planning for cure // Cancer. 1968. Vol. 22. P. 730–734.

30. *Kenis C., Decoster L., Van Puyvelde K. et al.* Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer // *J. clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 19–26.
31. *Luciani A., Ascione G., Bertuzzi C. et al.* Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13 // *J. clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 2046–2050.
32. *Luciani A., Dottorini L., Battisti N. et al.* Screening elderly cancer patients for disabilities: evaluation of study of osteoporotic fractures (SOF) index and comprehensive geriatric assessment (CGA) // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, № 2. P. 469–474.
33. *Malvezzi M., Santucci C., Boffetta P. et al.* European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer // *Ann. Oncol.* 2023. Vol. 34, № 4. P. 410–419, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.010>
34. *Min L., Elliott M., Wenger N. et al.* Higher vulnerable elders survey score predicts death and functional decline in vulnerable older people // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2006. № 54. P. 507–511.
35. *Mitnitski A., Mogilner A., Rockwood K.* Accumulation of deficits as a proxy measure of aging // *Sci. Wld J.* 2001. Vol. 1. P. 323–336.
36. *Mohile S., Bylow K., Dale W. et al.* A pilot study of the Vulnerable Elders Survey-13 compared with the Comprehensive Geriatric Assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation // *Cancer.* 2007. Vol. 109. P. 802–810.
37. *Molina-Garrido M., Guillén-Ponce C.* Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011. Vol. 79. P. 51–64.
38. *Molina-Garrido M., Guillén-Ponce C.* Overvaluation of the vulnerable elders Surrey-13 as a screening tool for vulnerability // *J. clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3201–3202.
39. *Molina-Garrido M., Guillén-Ponce C., Delgado N., Mora-Rufete A.* Role of the Comprehensive Geriatric Assessment in an Elderly Consultation // *Oncol. Hemat. Rev. (US).* 2013. Vol. 9, № 2. P. 138–141.
40. *Monfardini S., Ferrucci L., Fratino L. et al.* Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients // *Cancer.* 1996. Vol. 77. P. 395–404.
41. *Owusu C., Koroukian S., Schluchter M. et al.* Screening older cancer patients for a Comprehensive Geriatric Assessment: A comparison of three instruments // *J. Geriat. Oncol.* 2011. Vol. 2. P. 121–129.
42. *Pallis A., Papamichael D., Audisio R. et al.* EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients // *Cancer Treat. Rev.* 2010. Vol. 36. P. 83–90.
43. *Pamoukdjian F., Lévy V., Sebbane G. et al.* Slow gait speed is an independent predictor of early death in older Cancer outpatients: results from a prospective cohort study // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2017. Vol. 21, № 2. P. 202–206.
44. *Pamoukdjian F., Paillaud E., Zelek L. et al.* Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: a systematic review // *J. Geriat. Oncol.* 2015. Vol. 6, № 6. P. 484–496.
45. *Petit-Monéger A., Rainfray M., Soubeyran P. et al.* Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test // *J. Geriat. Oncol.* 2016. Vol. 7. P. 99–107.
46. *Repetto L., Fratino L., Audisio R. et al.* Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study // *J. clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 494–502.
47. *Russo C., Giannotti C., Signori A. et al.* Predictive values of two frailty screening tools in older patients with solid cancer: a comparison of SAOP2 and G8 // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. P. 35056–35068. <https://www.ontotarget.com/article/26147/text/>
48. *Saliba D., Elliot M., Rubenstein L. et al.* The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable old people in the community // *J. Amer. Ger. Soc.* 2001. Vol. 49. P. 1691–1699.
49. *Saliba D., Orlando M., Wenger N. et al.* Identifying a short functional disability screen for older persons // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2000. Vol. 55. P. M750–M756.
50. *Soto-Perez-de-Celis E., Li D., Yuan Y. et al.* Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer // *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19, № 6. P. e305–e316.
51. *Sourdét S., Brechemier D., Steinmeyer Z. et al.* Impact of the comprehensive geriatric assessment on treatment decision in geriatric oncology // *BMC Cancer.* 2020. Vol. 20. P. 384 <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06878-2>
52. *Suárez T., Martín M., Alarcón M. et al.* Detección del riesgo sociosanitario en la población mayor de 70 años de un centro de salud. *Rev. Esp. Geriat. Geront.* 1996. Vol. 31. P. 202.
53. *Verweij N., Schiphorst A.H.W., Pronk A. et al.* Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review // *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 2016. Vol. 55, № 12. P. 386–391.
54. *Wenger N.S., Solomon D.H., Roth C.P. et al.* The quality of medical care provided to vulnerable community-dwelling older patients // *Ann. intern. Med.* 2003. Vol. 139. P. 740–747.
55. *White M., Holman D., Boehm J. et al.* Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship // *Amer. J. Prev. Med.* 2014. Vol. 46, № 3. Suppl. 1. P. S7–15.
56. *Wildiers H., Heeren P., Puts M. et al.* International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer // *J. clin. Oncol. Off. J. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 24. P. 2595–2603.
57. *Williams G., Deal A., Jolly T. et al.* Feasibility of geriatric assessment in community oncology clinics // *J. Geriat. Oncol.* 2014. Vol. 5. P. 245–251.
58. *Yanagawa M.* Role of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in Elderly Cancer // *Treatment.* 2022. Vol. 49, № 1. P. 24–27 (Japanese).

Поступила в редакцию 01.02.2024
После доработки 05.02.2024
Принята к публикации 10.02.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 87–94

E.S. Lapteva, A.L. Arieu

FRAILTY ASSESSMENT IN GERIATRIC ONCOLOGY

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, E.S. Pushkova Department of Geriatrics, Propaedeutics and Nursing Management, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, e-mail: les67@mail.ru

A review of the use of comprehensive geriatric assessment and its components in oncology is introduced. The evidence base for the increasing incidence of cancer in the elderly

worldwide also presented. The management of older adults with cancer is challenging. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) has been shown by many authors to be a strong predictor of adverse events in geriatric oncology patients. CGA is recommended in oncology practice for many reasons: to identify health problems not usually detected in routine oncologic screening, to perform non-oncologic interventions, and to modify the cancer treatment plan. Comprehensive geriatric assessment is the gold standard in geriatric oncology for identifying patients at high risk for adverse outcomes and optimizing cancer treatment and overall management. Nevertheless, it can be stated that the final point in the search for evidence-based and effective frailty assessment tools in the practice of geriatric oncology has not yet been reached. It is concluded that the development of new scales and index scores, as well as the application of the CGA model in general, can provide adequate care for elderly cancer patients.

Key words: *comprehensive geriatric assessment, frailty syndrome, oncology, geriatric syndrome*

*М.А. Чибисова¹, Л.А. Ермолаева², Е.С. Михайлова², С.А. Туманова²,
Ю.В. Волкова², А.А. Манушин²*

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: tumanova.s.a@mail.ru; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Актуальность исследования определяется значительной распространенностью заболеваний пародонта у пациентов пожилого возраста. До настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы комплексной клиничко-лучевой семиотики генерализованного пародонтита с использованием высокотехнологичных методов исследования. На материале 25 пациентов пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени изучены особенности клинической картины и его трехмерная компьютерно-томографическая семиотика. Показана необходимость применения органо-ориентированной программы многоплоскостной (объемной) конусно-лучевой компьютерной томографии и денситометрического анализа костной ткани челюстей в диагностически значимых зонах пародонта.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, конусно-лучевая компьютерная томография, ортопантомография, радиовизиография

В структуре стоматологической заболеваемости ведущую роль играет патология тканей пародонта, в том числе его воспалительные заболевания, которые, по данным ВОЗ, находятся на втором месте по частоте распространения среди всех стоматологических заболеваний, уступая лишь кариесу. Первые признаки воспаления пародонта начинают проявляться уже в молодые годы, а к пожилому возрасту распространенность заболеваний пародонта достигает значений, стремящихся к 100% [3].

Процесс старения организма вносит свою лепту в течение любого заболевания в пожилом возрасте [6, 10]. В результате заболевание может иметь симптомы, не характерные для лиц молодого возраста, проявляться неспецифическим образом, иметь непредсказуемое развитие, высокую частоту обострений и осложнений [9, 11].

Выявлены изменения костной ткани альвеолы, прогрессирующие по мере старения пациентов. Происходит постепенное уменьшение количества

остеобластов и снижение их способности к костеобразованию, а также повышение активности остеокластов, что приводит к уменьшению костной массы [1]. Дистрофически-воспалительные процессы в тканях пародонта приводят к снижению высоты межзубных перегородок, изменению соотношения длины корней и глубины альвеолы, что является одним из ведущих неблагоприятных факторов развития травматической окклюзии и создания неблагоприятных условий для функционирования зубов [12]. По мере старения организма кортикальная пластинка костной ткани межзубных перегородок становится пористой, край альвеол — менее ровным, прогрессирует процесс разрушения связей между костной тканью и волокнами периодонта [7].

Совокупность и характер инволютивных процессов в тканях пародонта, с одной стороны, а также особенности пародонтологического статуса пожилых людей, с другой стороны, обосновывают необходимость совершенствования подходов и привлечения современных методов диагностики заболеваний пародонта у пациентов пожилого возраста [2].

Рентгенологическое исследование используется при распознавании большинства заболеваний и повреждений зубочелюстной системы, а также челюстно-лицевой области у пациентов разных возрастных групп [8, 11]. Рентгенографическое исследование пациентов с заболеваниями пародонта необходимо для уточнения диагноза, определения плана и прогноза лечения, изучения изменений у пациентов разных возрастных групп, также происходящих под влиянием лечебных мер [4, 5]. В зависимости от цели важно правильно выбрать наиболее эффективный метод рентгенологического обследования.

Цель исследования — клинико-рентгенологическая оценка состояния тканей пародонта у пациентов пожилого возраста с генерализованным пародонтитом тяжелой степени.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели проведено рентгенологическое обследование 25 пациентов 60–74 лет (пожилой возраст согласно возрастной периодизации, принятой Европейским региональным бюро ВОЗ в 1963 г.), из них 60% мужчин и 40% женщин. Клиническое обследование пациентов включало тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания. Особое внимание при этом уделяли оценке стоматологического и соматического статуса. На основе информации, полученной при специальном опросе пациента, исследовании состояния слизистой оболочки полости рта, тканей пародонта, ортопедического статуса, гигиенического, пародонтологического индексов и индекса кровоточивости, создавали представление о состоянии органов

и тканей полости рта у каждого обследованного. Все пациенты имели заболевания пародонта воспалительной природы — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени (K05.31 — хронический пародонтит, генерализованный).

Пациентам была выполнена рентгенодиагностика с использованием цифровых методов — цифровая ортопантомография и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) на денальных компьютерных томографах типа «3DX Accuitomo/FPD» («Morita», Япония), «Orthophos» и «Galileos» («Sirona», Германия). Анализ результатов КЛКТ проведен с выполнением денситометрии в диагностически значимых зонах пародонта.

Денситометрию (в условных единицах, по данным КЛКТ) выполняли пациентам в следующих зонах верхней и нижней челюсти: моляры (межзубный промежуток, периодонт); компактный слой — боковые и фронтальный отделы (внутренняя и наружная пластинка); фронтальный отдел (межзубный промежуток, периодонт); дно верхне-

Таблица 1

Денситометрические характеристики костной и мягкотканой плотности зубочелюстной системы и челюстно-лицевой области в норме и при патологии

Анатомическая структура	Плотность, у. е.
Суставной отросток височно-нижнечелюстного сустава (норма)	1550–1950
Альвеолярный отросток верхней челюсти (норма)	
фронтальная зона	1650–2100
боковая зона	1650–1850
Кортикальная замыкательная пластинка альвеолярного отростка верхней челюсти (норма)	1900–2000
Альвеолярный отросток нижней челюсти (норма)	
фронтальная зона	1700–1900
боковая зона	1550–1750
Кортикальная замыкательная пластинка альвеолярного отростка нижней челюсти (норма)	2000–2100
Верхнечелюстная пазуха, воздух (норма)	650–950
Кортикальная замыкательная пластинка стенки верхнечелюстной пазухи (норма)	1300
Верхнечелюстная пазуха (патология, воспалительные заболевания)	1350–1500
полипозное разрастание слизистой оболочки	
жидкость (в пазухе)	1300–1400
Верхнечелюстная пазуха, кистовидное образование (патология, воспалительные заболевания)	1350–1450
Очаг деструкции костной ткани (в альвеолярном отростке верхней и нижней челюсти), патология	1100–1450
Очаг остеосклероза (патология)	2200–2300
Зуб (верхняя челюсть, нижняя челюсть), норма	
дентин	1950–2300
эмаль	2300–2500
Пломбировочный материал (норма)	2100–3600
Металл (норма)	3400–4000
Имплантат из титана (норма)	3900

**Сопутствующая патология у пациентов
пожилого возраста с хроническим генерализованным
пародонтитом тяжелой степени, n=25**

Диагноз	Абс. число (%)
Болезни органов пищеварения (K00–K93)	16 (64)
• желчнокаменная болезнь (холелитиаз) (K80)	2 (8)
• гастрит и дуоденит (K29)	10 (40)
• язва желудка (K25) и/или язва двенадцатиперстной кишки (K 26)	3 (12)
Болезни системы кровообращения (I00–I99)	22 (88)
• ИБС (I20–I25)	8 (32)
• болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	22 (88)
• атеросклероз (I70)	12 (48)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)	17 (68)
• артропатии (M00–M25)	4 (16)
• остеохондроз позвоночника (M42)	12 (48)
• дорсалгия (M54)	3 (12)
Болезни нервной системы (G00–G99)	3 (12)
Заболевания эндокринной системы (E00–E90)	4 (16)
• сахарный диабет 2-го типа (E11)	2 (8)
• болезни щитовидной железы (E00–E07)	2 (8)

челюстной пазухи; нижнечелюстной канал (верхняя и нижняя кортикальная пластинка); височно-нижнечелюстной сустав (головка, суставная впадина). Денситометрические характеристики в условных единицах плотности костных структур и мягких тканей зубочелюстной системы на КЛКТ определяются зоной исследования и подвержены изменениям при патологии [4] (табл. 1).

Для статистической обработки результатов исследования, визуальной интерпретации полученных результатов расчета данных был использован стандартный пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft) и метод отображения диаграмм расчетных данных Microsoft Office. Критический уровень статистической значимости различий полученных результатов принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Изучение анамнеза обследованных пациентов, амбулаторных карт, лабораторных данных и консультативных заключений позволило установить основные заболевания органов и систем организма пациентов (табл. 2). Как правило, на одного обследованного пациента приходится несколько нозологических форм заболеваний различных органов и систем или их сочетание ($3,23 \pm 0,13$).

При опросе жалобы на кровоточивость десен предъявляли все пациенты (во время чистки зубов — 100%, при приеме пищи — 64%, на самопроизвольную кровоточивость — 20%). На отёк и воспаление десен имелись жалобы у 100% пациентов, на неприятный запах изо рта — у 72%, а 40% пациентов предъявляли жалобы на попадание пищи между зубами, на зуд и жжение в деснах. У всех пациентов выявлена гиперемия десен или межзубных сосочков, подвижность зубов I–III степени, экссудация из пародонтальных карманов и/или из области периимплантатных тканей. Рецессию десны также определяли у всех пациентов, средняя величина составила $2,66 \pm 0,14$ мм. Поражение фуркации моляров было выявлено у 20 (80%) пациентов.

При обследовании индекс гигиены ОНI-S у пациентов составил $5,03 \pm 0,82$, что свидетельствует о недостаточной гигиене полости рта (ОНI-S > 2,6 — плохая гигиена полости рта). Показатели индекса CPITN ($3,19 \pm 0,53$) свидетельствуют о необходимости комплексного лечения заболеваний пародонта воспалительной природы. Высокие значения индекса РМА ($62,53 \pm 11,34\%$) и индекса кровоточивости ВОР ($79,79 \pm 7,64\%$) соответствуют выраженным воспалительным явлениям в тканях пародонта.

При хроническом генерализованном пародонтите тяжелой степени на КЛКТ выявлена характерная рентгеновская КЛКТ-семиотика — атрофия альвеолярных отростков челюсти, убыль костной ткани по высоте, ширине, толщине альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти во фронтальных и боковых отделах, вертикальная и горизонтальная резорбция межзубных альвеолярных перегородок, костные карманы, фуркационная резорбция, очаги остеопороза вершин межзубных перегородок, расширение периодонтальной щели зубов, очаги разрежения костной ткани в периапикальной области, изменение положения зубов в зубном ряду в вестибулооральном направлении. Снижение уровня краевых отделов альвеолярных отростков челюсти ниже уровня бифуркации моляров, ниже $2/3$ длины корней оставшихся зубов. Вторичное отсутствие зубов (премоляров и моляров верхней и нижней челюсти). Замыкательная кортикальная пластинка альвеолярных отростков челюсти разрушена во всех отделах. Имеется снижение костной плотности пародонта в боковых отделах нижней челюсти до 1 065–1 200 у. е., верхней челюсти — до 1 035–1 300 у. е. Неоднородный остеопороз в боковых отделах альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти. Глубокие пародонтальные карманы в различных отделах. Имеются изменения

слизистой оболочки в верхнечелюстных пазухах по типу полипозных разрастаний по всем стенкам пазух — явления хронического гайморита (синусита), *рис. 1*.

У всех пациентов пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателей денситометрии в области верхней и нижней челюсти (*рис. 2, табл. 3*).

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать включать в план обследования пациентов пожилого возраста с пародонтитом тя-

желой степени выполнение КЛКТ и остеоденситометрии для ранней диагностики остеопороза и проведения комплексной терапии.

Клинический случай

Пациентка Г., 1954 г. р. Жалобы на подвижность зубов, кровоточивость десен при чистке зубов и в области имплантатов, отечность десны в области имплантатов, неприятный запах из полости рта.

Объективно: десневой край в области зубов и имплантатов гиперемирован и отёчен, обильный мягкий зубной налет, над- и поддесневые зубные

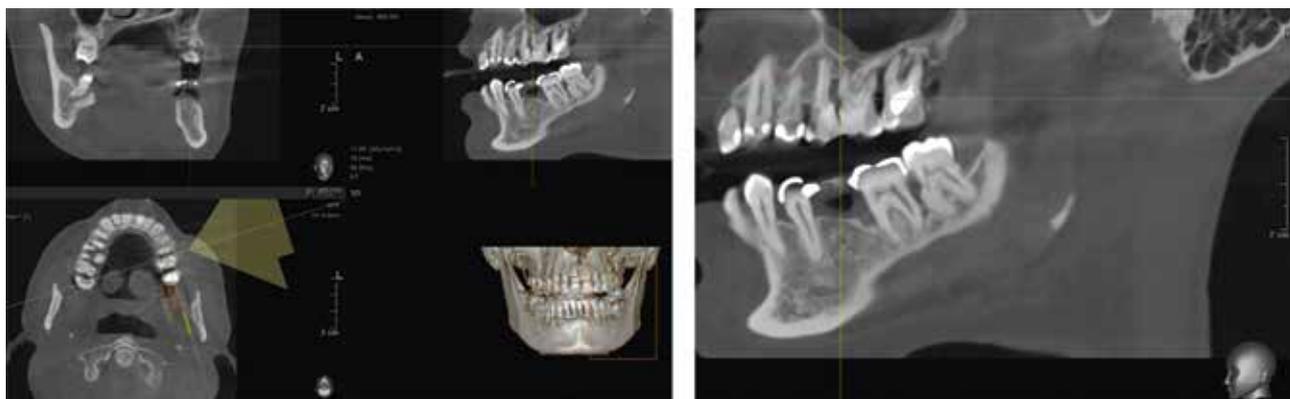


Рис. 1. Пациент Р., 1958 г. р. Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени

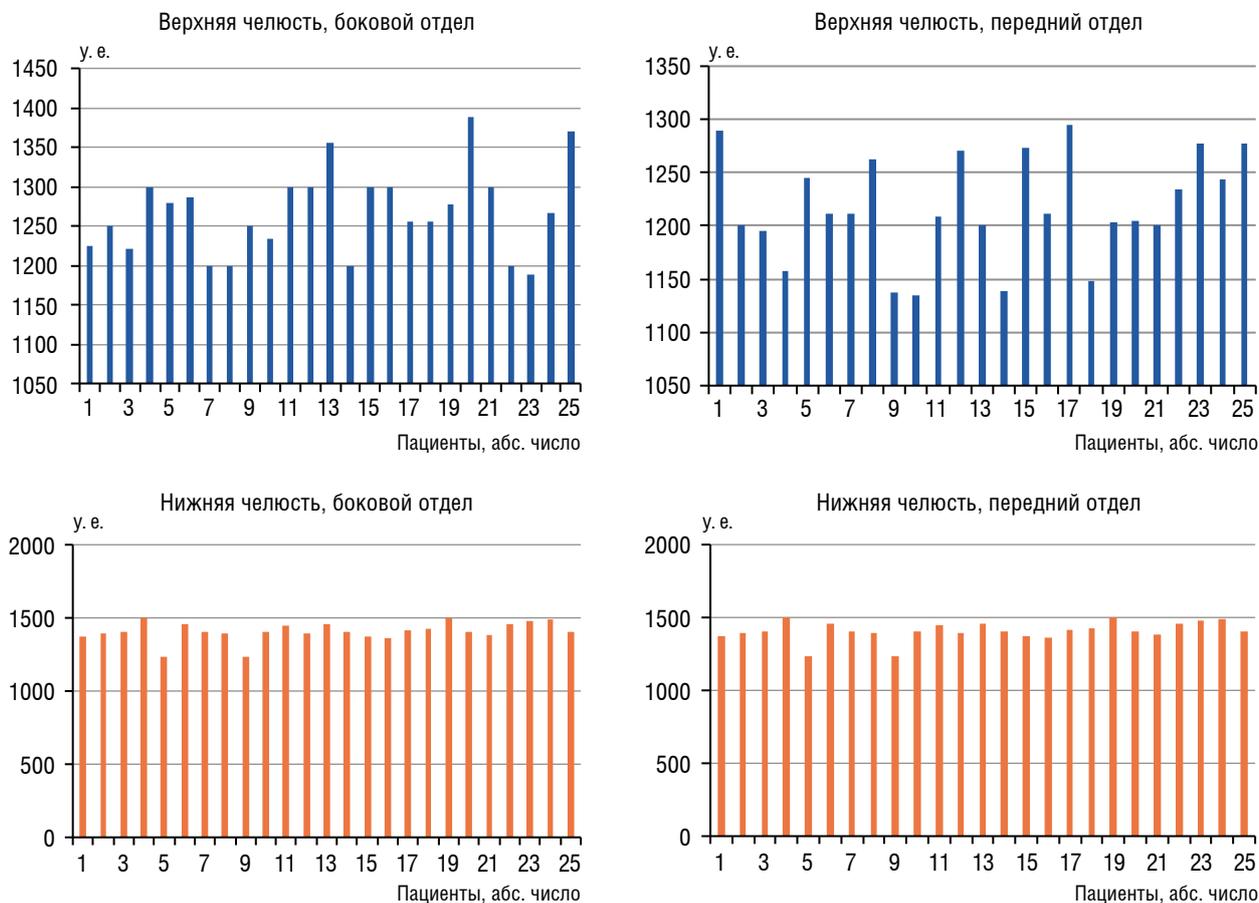


Рис. 2. Показатели денситометрии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени

Таблица 3

Денситометрические характеристики пациентов пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтизом тяжелой степени и здоровых лиц, $M \pm SD$ (у. е.)

Анатомическая структура	Пациенты пожилого возраста	Здоровые лица
Альвеолярный отросток верхней челюсти		
фронтальная зона	1 217,08±49,04	1 880±42,22
боковая зона	1 220,27±54,08	1 902±46,70
Альвеолярный отросток нижней челюсти		
фронтальная зона	1 267±35,41	1 792±31,21
боковая зона	1 352,58±66,22	1 705±38,72

отложения. Утрата клинического прикрепления до 6 мм с максимальными значениями в области зубов 1.1, 2.1, 2.4, в области имплантатов — до 8 мм. Выявлены рецессии десны IV класса по Миллеру. При зондировании пародонтальных карманов и области периимплантантных тканей выявлена кровоточивость и гнойное отделяемое. Подвижность зубов I–II степени. Значения индекса ОНI-S — 4,4, индекс CRITN — 3,6, индекс PMA — 58% и индекс кровоточивости ВОР — 60%.

Результаты оценки КЛКТ (включая денситометрию) представлены на рис. 3. На КЛКТ выявлены рентгенологические признаки заболевания пародонта, выраженная атрофия альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти во фронтальных и боковых отделах.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, остеохондроз шейного и поясничного отделов позвоночника, метаболический синдром.

Диагноз: частичная потеря зубов, хронический генерализованный пародонит тяжелой степени К05.31, стадия 4, класс С. Периимплантит 1.7, 1.6, 2.5, 2.6, 4.6, 4.7. Хронический апикальный периодонтит зубов 1.1 и 1.2.

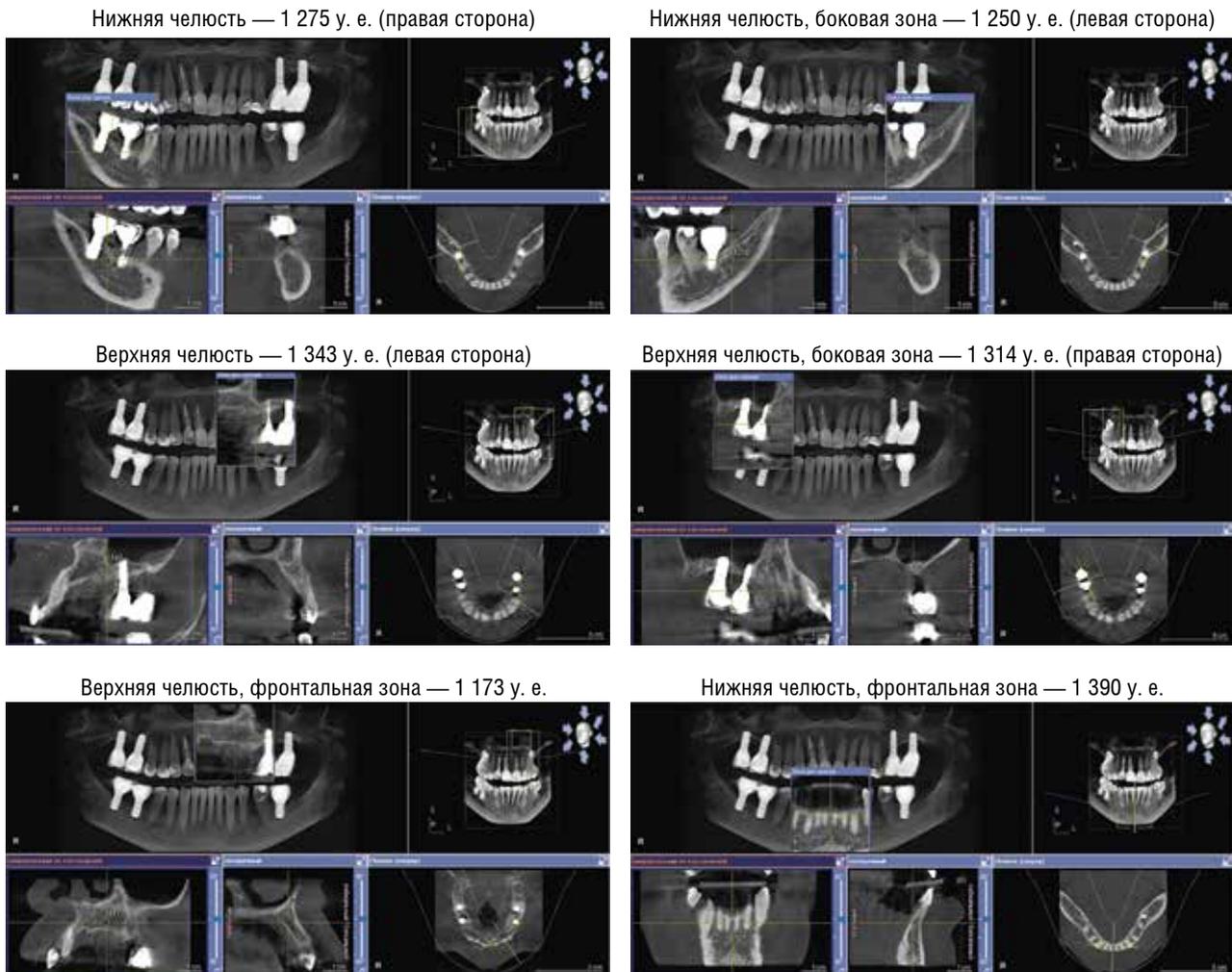


Рис. 3. Денситометрические характеристики костной плотности альвеолярного отростка у пациентки Г. с хроническим генерализованным пародонтизом тяжелой степени; на всех снимках — тенденция к остеопорозу (снижение костной плотности)

Рекомендации и план лечения: 1) удаление имплантатов в области 2.5, 2.6; 2) проведение остеоденситометрии костей скелета для исключения системного остеопороза и лабораторная диагностика остеопороза, консультация и лечение у врача-эндокринолога и врача-гинеколога; 3) коррекция индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта, консервативное лечение пародонтита и периимплантита; 4) хирургическое лечение пародонтита; 5) аугментация альвеолярного гребня и имплантация в области 2.5, 3.6; 6) поддерживающее лечение 1 раз в 3 мес (протокол GBT).

Комплексный план лечения хронического генерализованного пародонтита или периимплантита начинается с диагностики. На этом этапе устанавливается сам факт наличия заболевания, степень его тяжести, стадия и характер течения. Если при первичной диагностике основным источником данных являются клинические методы исследования, то на втором этапе данные лучевых методов диагностики наиболее значимы при постановке диагноза. Именно использование КАКТ позволяет детально оценить степень утраты тканей пародонта у каждого зуба и состояние костной ткани в области дентальных имплантатов.

Современный инновационный метод лучевой диагностики КАКТ позволяет выполнять денситометрию челюстно-лицевой области у пожилых людей для диагностики состояния тканей пародонта и контроля эффективности местного и общего консервативного и хирургического методов лечения хронического генерализованного пародонтита.

Выводы

Анализ данных литературы, результатов основных и дополнительных методов исследования позволяет сделать вывод о том, что пациентам пожилого возраста с заболеваниями пародонта воспалительной природы необходимо в комплекс диагностических мер включать конусно-лучевую компьютерную томографию и денситометрический анализ состояния челюстно-лицевой области. Данный анализ состояния костной ткани является простым в проведении и интерпретации, позволяет оценить активность воспалительного процесса в тканях пародонта и прочих анатомических структурах челюстно-лицевой области. При снижении показателей денситометрии в челюстно-лицевой области врач-стоматолог может рекомендовать

проведение остеоденситометрии костей скелета для исключения системного остеопороза, а также лабораторную диагностику остеопороза, консультацию и лечение у врача-эндокринолога, врача-гинеколога и других специалистов, поскольку течение основного заболевания у обследованных пациентов может осложняться сопутствующей соматической патологией в связи с наблюдаемой полиморбидностью.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Григорьев С.С., Саблина С.Н., Еловицова Т.М. и др. Патогенетические и ассоциативные взаимосвязи параметров здоровья тканей пародонта и минеральной плотности костной ткани у женщин, проживающих в мегаполисе // Пародонтология. 2023. Т. 28, № 4. С. 369–379.
2. Гринин В.М., Кожокар А.С., Братусь А.Е. Совершенствование стоматологической диспансеризации пациентов старших возрастных групп // Стоматология. 2023. Т. 102, № 3. С. 55–60.
3. Тачалов В.В., Кудрявцева Т.В., Орехова Л.Ю. и др. Влияние возрастного фактора и социального статуса пациентов на приверженность к профилактическим мероприятиям в полости рта // Пародонтология. 2022. Т. 27, № 3. С. 234–241.
4. Чибисова М.А., Орехова Л.Ю., Серова Н.В. Стандарт использования конусно-лучевой компьютерной томографии при обследовании пациентов с заболеваниями пародонта // Мед. алфавит. 2014. Т. 3, № 13. С. 6–12.
5. Barra S.G., Gomes I.P., Amaral T.M.P. et al. New mandibular indices in cone beam computed tomography to identify low bone mineral density in postmenopausal women // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2021. Vol. 131, № 3. P. 347–355.
6. Block C., König H.H., Hajek A. Oral health and quality of life: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe // BMC Oral Hlth. 2022. Vol. 22. Article № 606. P. 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02599-z>
7. Zhang Y., Kang N., Xue F. et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis // BMC Oral Hlth. 2021. Vol. 21. Article № 266. P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01600-5>
8. Ketabi A.R., Ketabi S., Nabli M.B. et al. Detection and measurements of apical lesions in the upper jaw by cone beam computed tomography and panoramic radiography as a function of cortical bone thickness // Clin. Oral Investig. 2019. Vol. 23, № 11. P. 4067–4073.
9. López R., Smith P.C., Göstemeyer G. et al. Ageing, dental caries and periodontal diseases // J. clin. Periodontol. 2017. Vol. 44. P. 145–152.
10. Tonetti M.S., Bottenberg P., Conrads G. et al. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing — consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases // J. clin. Periodontol. 2017. Vol. 44. Suppl. 18. P. 135–144.
11. Haas L.F., Zimmermann G.S., De Luca Canto G. et al. Precision of cone beam CT to assess periodontal bone defects: a systematic review and meta-analysis // Dentomaxillofac Radiol. 2018. Vol. 47, № 2. P. 20170084. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170084>
12. Huang Q., Dong X. Prevalence of periodontal disease in middle-aged and elderly patients and its influencing factors // Amer. J. Translat. Res. 2022. Vol. 14, № 8. P. 5677–5684.

Поступила в редакцию 30.01.2024

После доработки 18.02.2024

Принята к публикации 20.02.2024

*M.A. Chibisova*¹, *L.A. Ermolaeva*², *E.S. Mikhailova*², *S.A. Tumanova*²,
*Yu.V. Volkova*², *A.A. Manushin*²

**CLINIC-X-RAY CHARACTERISTICS OF PERIODONTAL DISEASE
IN ELDERLY PATIENTS**

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochaya str., St. Petersburg 191014,
e-mail: tumanova.s.a@mail.ru; ² Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb.,
St. Petersburg 199034

The significant prevalence of periodontal diseases in elderly patients makes the research relevant. By now, the issues of complex clinical and radiological semiotics of generalized periodontitis using high-tech research methods is not sufficiently studied. The research addressed the clinical picture and three-dimensional computed tomographic semiotics of severe chronic generalized periodontitis focusing 25 elderly patients with severe chronic generalized periodontitis. It verified the necessity to use an organ-oriented program of multiplanar (volumetric) cone-beam computed tomography coupled with the analysis of the research results, as well as a mandatory analysis of densitometry indicators of the jaw bone tissue in diagnostically significant periodontal zones.

Key words: *chronic generalized periodontitis, cone beam computed tomography, orthopantomography, radiovisiography*

А.Р. Амбарцумян¹, К.Л. Козлов², Е.Д. Пятибрат³, А.О. Пятибрат⁴

ПРОГНОЗ ВЫСОКОГО РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ АО «Страховое общество газовой промышленности», 191186, Санкт-Петербург, пер. Чебоксарский, 1/6, литера А; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, литера Ж; ⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: a5brat@yandex.ru

После холецистэктомии больные пожилого возраста требуют особого внимания из-за влияния инволюционных процессов в организме на формирование осложнений. Для выявления прогностических критериев формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в отдаленном периоде мини-инвазивной холецистэктомии были обследованы 159 мужчин. Нарушение регуляции желчевыводящих путей определяли с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эластографии и МРТ печени. Микробные маркеры пристеночного микробиома кишечника определяли с помощью хромато-масс-спектрометрии. Выявлена взаимосвязь повышения ИМТ со снижением количества облигатного микробиома ($r = -0,43$, $p < 0,050$), а также с формированием НАЖБП у пожилых пациентов. Определены особенности вегетативной регуляции у пожилых лиц с НАЖБП. Доказано, что в пожилом возрасте снижение количества облигатной анаэробной ассоциации микроорганизмов тонкой кишки (в среднем с $15\ 659$ до $7\ 630$ кл/г· 10^5 у лиц 2-й возрастной подгруппы и с $14\ 571$ до $7\ 837$ кл/г· 10^5 — в 3-й) является предиктором НАЖБП. Разработанный на основании анализа высокоинформативных признаков прогностический алгоритм позволяет с точностью не ниже 75 % выявить высокий риск формирования НАЖБП в отдаленном периоде холецистэктомии.

Ключевые слова: жировая дегенерация печени, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, вегетативная регуляция, ожирение

В структуре населения экономически развитых стран увеличивается численность лиц старше 60 лет. В ряде городов России жители старше 60 лет превышают 20% от общего числа населения. В частности, по данным, представленным в статистическом бюллетене Петростата, в Санкт-Петербурге

1/4 населения относится к лицам пожилого и старческого возраста, а средний возраст жителей города составляет 42,4 года [8]. Качество жизни пожилого человека во многом зависит от состояния здоровья. К сожалению, инволюционные процессы делают организм восприимчивым к различным заболеваниям. Возрастные изменения регуляции физиологических систем требуют особого подхода к лечению, иногда радикально отличающегося от стандартов, рекомендуемых более молодым людям. Среди заболеваний, требующих особенной терапевтической тактики для лиц старшего возраста, одно из лидирующих положений занимают болезни органов пищеварения.

Среди нозологических форм болезней системы пищеварения в настоящее время отмечают рост частоты заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) во всем мире. Существенно увеличилась частота встречаемости этой нозологической единицы в старшем возрасте. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что после 60 лет ЖКБ страдают более 20% женщин и более 10% мужчин, после 70 лет частота образования камней билиарного тракта увеличивается [13]. Несмотря на отсутствие возрастных ограничений для оперативного лечения, инволютивные изменения регуляции физиологических систем организма у больных старше 60 лет провоцируют формирование высокого риска послеоперационных осложнений, что вызывает необходимость прогноза и послеоперационного наблюдения [2, 14]. Около 50% пациентов с острым калькулёзным холециститом — стационарные больные пожилого возраста [15].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), одно из наиболее распространен-

ных заболеваний гепатобилиарной системы, также с высокой частотой встречается у лиц пожилого и старческого возраста как отдаленное осложнение холецистэктомии. Взаимосвязь ЖКБ с формированием НАЖБП, по мнению некоторых авторов, определяется прежде всего метаболическими нарушениями [6, 9]. Для патогенеза НАЖБП характерно нарушение энергетического обмена, обусловленное формированием инсулинорезистентности и нарушением экскреции холестерина, что приводит к накоплению жира в клетках печени [10]. В формировании НАЖБП после холецистэктомии ключевое звено патогенеза принадлежит дисфункции сфинктера Одди. В основе этого механизма лежит нарушение пассажа желчи, вызывающее угнетение ее бактерицидных свойств, что приводит к формированию синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике [4, 7, 12]. Отличие механизмов формирования дисфункции сфинктера Одди в более старшем возрасте определяется снижением уровня влияния вегетативной регуляции на физиологические системы за счет возрастной дегенерации адренергических синапсов [10, 19]. В связи с этим, периоперационное сопровождение пожилых пациентов, нуждающихся в лапароскопической холецистэктомии, должно включать адекватные методы предоперационного прогнозирования.

Цель работы — разработка прогностического алгоритма стратификации высокого риска формирования НАЖБП в отдаленном периоде после холецистэктомии и научное обоснование его значимости.

Материалы и методы

НАЖБП в МКБ-10 обозначается как жировая дегенерация печени (таксон 76.0). Так как в отечественной и зарубежной литературе последняя чаще обозначается как НАЖБП, мы будем придерживаться этого термина. Для определения высокоинформативных критериев формирования НАЖБП у лиц пожилого возраста в отдаленном периоде мини-инвазивной холецистэктомии, были обследованы 159 мужчин, проходивших плановое хирургическое лечение. Первое обследование проводили перед лапароскопической холецистэктомией (ЛХЭ), второе — через 1 год после оперативного вмешательства.

В исследование были включены мужчины, страдающие ЖКБ, госпитализированные для выполнения мини-инвазивной ЛХЭ без признаков НАЖБП. Результаты исследований женщин не представлены в данной статье

в связи с метаболическими особенностями механизмов камнеобразования в менопаузальный период. Наблюдаемые пациенты проходили лечение в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ, а также общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Обследуемым не назначали диагностических мер и методов лечения, не соответствующих клиническим рекомендациям. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие грубой патологии систем пищеварения, дыхания и кровообращения, цирроза печени, активного гепатита, сахарного диабета 1-го типа, алкоголизма, онкологических заболеваний.

В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ, обследуемые мужчины были разделены на три возрастные подгруппы: 1-я — 50 мужчин 45–59 лет; 2-я — 68 мужчин 60–74 лет; 3-я — 41 мужчина старше 75 лет. Период наблюдения составил 5 лет (2018–2023 гг.).

В зависимости от выраженности признаков формирования НАЖБП, через 1 год после ЛХЭ обследуемых разделили на две группы. Основную группу составили 77 мужчин, у которых определяли признаки НАЖБП различной степени выраженности. В контрольную группу вошли 82 мужчины без клинических признаков НАЖБП. Для верификации НАЖБП использовали эхографические критерии, разработанные С.С. Бацковым [3]. Диагноз уточняли количественной оценкой содержания жира в печени по степени протонной плотности фракции жира (proton density fat fraction, PDFF) с помощью МРТ на основании шкалы, разработанной D.E. Kleiner и соавт. [17]. Показатели эластографии и количественной оценки содержания жира в печени представлены в табл. 1.

Для оценки антропометрических данных рассчитывали ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) по формуле: $I = m/h^2$, где m — масса тела (кг), h — рост (м).

Гемодинамические показатели определяли с помощью подсчета частоты пульса, пальпаторно в проекции лучевой артерии. АД измеряли по методу Короткова. Вегетативный индекс Кердо рассчитывали по формуле: $I_{\text{Kerdo}} = (1 - \text{ДАД} \div \text{пульс}) \cdot 100$ [16]. Вегетативный статус дифференцировали по показателям вегетативного индекса Кердо: ваготония (преобладание пара-

Результаты эластографии и количественной оценки содержания жира в печени по данным МРТ через 1 год после лапароскопической холецистэктомии, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа, $n=82$			Основная группа, $n=77$		
	подгруппы			подгруппы		
	1-я, $n=24$	2-я, $n=36$	3-я, $n=22$	1-я, $n=26$	2-я, $n=32$	3-я, $n=19$
Эластография, кПа	5,8±1,3	6,2±0,9	6,1±1,1	8,7±1,4*	9,3±0,7*	9,6±0,5*
МРТ, % жира	3,2±1,8	5,1±1,5	4,6±2,1	17,6±3,8*	21,3±7,3*	25,4±6,2*

* По сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$.

симпатического тонуса) определяли при значении индекса $< -1,6$; амфотонию (уравновешенность симпатического и парасимпатического тонуса) определяли при значении индекса от $-1,5$ до $+1,5$; симпатикотонию определяли при значении индекса $> 1,6$.

Для ультразвуковой оценки общего желчного протока и эластографии печени использовали УЗИ-сканер «General Electric Vivid S60» (США) с конвексным датчиком 3–5 МГц. Исследование для оценки дисфункции сфинктера Одди проводили в утренние часы.

Данные о диаметре общего желчного протока, полученные при УЗИ, уточняли с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). Определение степени НАЖБП и МРХПГ проводили с помощью МР-томографа «Siemens Magnetom Aera 1,5T» (Германия) [1, 11].

Определение количественного и качественного состава пристеночной микробиоты кишечника осуществляли на хромато-масс-спектрометре с тройным квадруполом «Shimadzu LCMS 8030» («Shimadzu», Япония). Основа метода заключается в количественном определении микробных маркеров, включающих жирные кислоты, альдегиды, спирты и стеринны в плазме крови. Представленный метод основан на возможности разделить весь микробный пул маркеров для оценки вклада по массе каждого микроорганизма, независимо от органов и тканей, в которых они обитают. Обязательная резидентная микробная ассоциация кишечника была представлена анаэробными микроорганизмами *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium/Cl. Coocoides*, *Propionibacterium/Cl. Subterm*.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 10.0. Нормальность распределения исследуемых показателей определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. На основании полученных результатов совокупность исследуемых данных отнесли к нормальному распределению, что

позволило использовать параметрические методы статистики для дальнейшего анализа полученных показателей. Результаты представлены в виде M — среднего арифметического и σ — стандартного отклонения. Сравнение статистической значимости различий данных у представленных групп осуществляли по t -критерию Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Выделение высокоинформативных показателей для построения прогностического алгоритма проводили с помощью оценки ранговых корреляций Спирмена. Для построения прогностического алгоритма использовали дискриминантный анализ с построением дискриминантной функции.

Результаты и обсуждение

При интерпретации результатов ИМТ статистически значимых изменений у обследуемых пациентов, перенесших ЛХЭ, за 1 год наблюдения выявлено не было. В связи с этим в табл. 2 представлены только фоновые значения.

Результаты анализа свидетельствуют о более высоких показателях ИМТ во 2-й и 3-й подгруппах пациентов, страдающих НАЖБП, по сравнению с обследуемыми контрольной группы аналогичного возраста. При этом у всех пациентов 2-й основной подгруппы верифицировали ожирение I степени. Ожирение и избыточная масса тела отмечена у 28% лиц 3-й основной подгруппы и у 19% пациентов 3-й контрольной подгруппы. Наиболее близкие показатели к нормальному ИМТ (18,5–24,9) определены у лиц 3-й контрольной подгруппы. Избыточная масса тела выявлена у 75% пациентов 1-й контрольной подгруппы и у 82% лиц 1-й основной подгруппы. Таким образом, у пожилых мужчин 3-й возрастной подгруппы, прооперированных по поводу ЖКБ, преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением.

Дважды за время исследования у пациентов на основании полученных данных АД и частоты

Средний возраст и ИМТ у обследуемых пациентов в исходном периоде, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа, n=82			Основная группа, n=77		
	подгруппы			подгруппы		
	1-я, n=24	2-я, n=36	3-я, n=22	1-я, n=26	2-я, n=32	3-я, n=19
Возраст, лет	53,2±3,8	66,8±3,65	76,69±1,4	52,4±4,6	66,7±4,5	77,2±1,5
ИМТ, кг/м ²	27,4±2,5	28,9±1,6	23,4±1,5**	29,3±4,6	33,1±1,2*,**	27,3±1,9*,**

* По сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$; ** по сравнению с 1-й возрастной подгруппой в аналогичной когорте пациентов, $p < 0,001$.

пульса рассчитывали вегетативный индекс Кердо. Также определяли диаметр общего желчного протока с помощью УЗИ и оценивали состояние резидентной пристеночной микробной ассоциации тонкой кишки: в первый раз — до мини-инвазивной ЛХЭ, во второй раз — через 1 год после вмешательства (табл. 3).

Дисфункцию сфинктера Одди определяли преимущественно у больных с развившейся НАЖБП через 1 год после ЛХЭ. О формировании дисфункции сфинктера Одди судили по увеличению диаметра общего желчного протока >7 мм [3]. Полученные с помощью УЗИ показатели ширины последнего уточняли с помощью МРХПГ, результаты обеих методик совпадали. Обращает на себя внимание, что во всех возрастных подгруппах мужчин с НАЖБП через 1 год после ЛХЭ ширина общего желчного протока была статистически значимо выше, чем при первом обследовании. В возрастных подгруппах с НАЖБП большую ширину общего желчного протока определяли у мужчин до 60 лет. У пациентов старших контрольных подгрупп через 1 год после операции диаметр общего желчного протока был статистически значимо выше как относительно 1-й возрастной подгруппы, так и показателей первого обследования, проведенного до ЛХЭ (см. табл. 3).

Определение маркеров, характеризующих микробную ассоциацию пристеночного слоя кишечника, осуществляли с помощью tandemной масс-спектрометрии на высокоэффективном жидкостном хроматографе. Количество нормальной микрофлоры бифидобактерий, эубактерий и лактобактерий статистически значимо ниже определено во 2-й и 3-й подгруппах мужчин, у которых развилась НАЖБП через 1 год после ЛХЭ, относительно мужчин до 60 лет. Наиболее выражено эти изменения проявлялись в отдаленном периоде холецистэктомии. Так, количество эссенциальной анаэробной флоры у лиц подгрупп старше 60 лет снизилось почти в 2 раза относительно фонового

периода, а у мужчин 1-й возрастной группы — в среднем на 35%. В фоновом периоде у большинства мужчин в среднем отмечали преобладание эссенциальной микрофлоры над условно-патогенной, а также анаэробной над аэробной. Через 1 год после ЛХЭ распределение эссенциальной микрофлоры изменилось, количество лактобактерий в пристеночном слое кишечника стало преобладать над концентрацией бифидобактерий, при этом уровень эубактерий существенно снизился. Стоит отметить снижение облигатной микрофлоры и повышение условно-патогенной, в том числе и за счет аэробной, у лиц более старшего возраста по отношению к более молодым. Об условно-патогенной анаэробной флоре судили по количеству *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacteriaceae (E. coli)*, *Bacillus cereus*, *Ruminococcus*. При этом состояние условно-патогенной аэробной пристеночной ассоциации микроорганизмов в кишечнике оценивали по количеству *Enterococcus*, *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus megaterium*, *Nocardia* и *Mycobacterium/Candida*.

Результаты анализа показателей вегетативного статуса пациентов свидетельствуют об отсутствии значимых изменений за 1 год наблюдения. Обращает на себя внимание, что у лиц 1-й возрастной подгруппы с развившейся НАЖБП преобладают симпатикотоники как исходно, так и после ЛХЭ, в то же время в контрольной группе определено больше ваготоников (см. табл. 3). В пожилом возрасте у пациентов с НАЖБП 2-й и 3-й подгрупп определяли больше амфотоников и симпатикотоников.

Анализ распределения по вегетативному статусу количества мужчин с НАЖБП показал, что в 1-й и 2-й возрастных подгруппах статистически значимо ($p < 0,001$) преобладали симпатикотоники — 72 и 61% соответственно, в то время как в 3-й подгруппе больных преобладали амфотоники — 53% (табл. 4). У пациентов 1-й возрастной

Таблица 3

Размеры общего желчного протока, показатели микробных маркеров пристеночного облигатного анаэробного микробиома кишечника и вегетативного статуса у пациентов различного возраста, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, MESD

Показатель	Перед лапароскопической холецистэктомией						Через 1 год после лапароскопической холецистэктомии					
	контрольная группа			основная группа			контрольная группа			основная группа		
	подгруппы		3-я	подгруппы		3-я	подгруппы		3-я	подгруппы		3-я
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я
УЗИ, мм	5,2±0,7	4,6±0,5**	4,8±0,6	5,5±1,1	4,9±1,2	5,3±0,8	4,8±0,6	5,6±1,5**	5,4±1,3**	9,4±1,7*	8,1±1,1**	7,3±1,4**
Облигатный микробиом, кл/г·10 ⁵	17 964±2 696	16 100±2 434	15 987±2 154**	17 456±2 867	15 659±1 877*,**	14 571±2 064*,**	16 415±1 675	14 682±2 348	13 195±1 865**	11 927±2 334*	7 630±1 627*,**	7 837±1 286*,**
Вегетативный индекс Кердо	-3,9±1,2	-1,4±0,5**	2,6±1,3**	3,8±0,7*	3,1±0,7*	1,4±0,7*,**	-2,6±0,5	1,7±1,4**	3,9±1,5**	4,2±1,3*	2,8±0,7*,**	1,5±0,4*,**

* По сравнению с контрольной группой, p<0,001; ** по сравнению с 1-й возрастной подгруппой в аналогичной когорте пациентов, p<0,001.

подгруппы, не страдающих НАЖБП, преобладали ваготоники. Представленное распределение свидетельствует о взаимосвязи вегетативного статуса с формированием НАЖБП в отдаленном периоде холецистэктомии. В среднем возрасте, представленным 1-й подгруппой, формирование НАЖБП ассоциировано с преобладанием симпатического тонуса. С возрастом эта связь уменьшается, и после 75 лет вегетативный статус не оказывает влияния на формирование этого заболевания.

Терапевтическая тактика, разработанная на основании учета возрастных особенностей механизмов формирования НАЖБП в отдаленном периоде ЛХЭ, позволит своевременно предупреждать формирование НАЖБП и повысить эффективность ее лечения.

Анализ полученных данных о формировании и особенностях течения НАЖБП после ЛХЭ раскрывает ряд закономерностей, являющихся предиктором развития и усугубления течения НАЖБП. Весомый вклад в механизм формирования НАЖБП вносят возраст, особенности вегетативной регуляции и связанная с ним моторика общего желчного протока, состояние пристеночной микробной ассоциации. Предоперационное обследование не всегда позволяет оценить риск формирования НАЖБП или усугубления его течения. Прогнозирование риска формирования НАЖБП после ЛХЭ позволит своевременно начать более эффективную патогенетическую терапию, направленную на предупреждение ее развития. Для разработки прогностического алгоритма, позволяющего определить по ряду признаков высокий риск развития НАЖБП, проведен дискриминантный анализ.

Анализ особенностей вегетативной регуляции, моторики общего желчного протока, состояния пристеночной микробной ассоциации и возраста у больных ЖКБ, нуждающихся в оперативном лечении, показал, что из всех полученных данных с высоким риском формирования НАЖБП в послеоперационном периоде связано пять показателей: возраст, ИМТ, вегетативный индекс Кердо, количество микроорганизмов, относящихся к облигатному микробиому (кл/г·10⁵), диаметр общего желчного протока (мм) по данным УЗИ.

Корреляционный анализ позволил отобрать, а дискриминантный (лямбда Уилкса) уточнить наиболее информативные показатели (табл. 5, 6).

Полученные взаимосвязи послужили основанием разработки алгоритма, позволяющего определить высокий риск формирования НАЖБП в отдаленном периоде после холецистэктомии. Для достижения этой цели использовали дискриминантный анализ (см. табл. 6, табл. 7).

Полученные данные при анализе корреляции риска развития НАЖБП в отдаленном периоде после ЛХЭ и некоторых показателей инструментального и лабораторного исследования позволяют решить задачу, связанную с дифференцированием этих групп по риску развития НАЖБП,

Таблица 4

Распределение обследуемых пациентов обеих групп в зависимости от вегетативного статуса, абс. число (%)

Вегетативный статус	Контрольная группа, n=82			Основная группа, n=77		
	1-я, n=24	2-я, n=36	3-я, n=22	1-я, n=26	2-я, n=32	3-я, n=19
Симпатикотоники	5 (21)	8 (23)	11 (50)	19 (72)	20 (61)	4 (21)
Ваготоники	15 (63)	5 (12)	3 (15)	3 (12)	8 (26)	5 (26)
Амфотоники	3 (16)	23 (65)	8 (35)	4 (16)	4 (13)	10 (53)

Таблица 5

Ранговые корреляции Спирмена ($p < 0,050$) показателей у пациентов, нуждающихся в оперативном лечении желчнокаменной болезни

Параметр	Возраст	ИМТ	Вегетативный индекс Кердо	Облигатный микробиом	УЗИ
Возраст	1,00	0,37	0,69	-0,63	-0,56
ИМТ	0,37	1,00	0,37	-0,43	-0,27
Вегетативный индекс Кердо	0,69	0,37	1,00	-0,62	0,76
Облигатный микробиом	-0,63	-0,43	0,62	1,00	-0,72
УЗИ	-0,56	-0,27	0,76	-0,72	1,00

Таблица 6

Результаты анализа дискриминантной функции переменных в модели для мужчин

Параметр	Лямбда Уилкса, 0,05; приближительная F (5,15)=91,53	Частная лямбда	F-исключение (1,153)	p	Толерантность	1-толерантность (R-кв.)
Возраст	0,26	0,95	7,75	0,01	0,71	0,29
ИМТ	0,69	0,37	265,71	0,00	0,65	0,35
Вегетативный индекс Кердо	0,51	0,49	160,27	0,00	0,66	0,34
Облигатный микробиом	0,25	0,99	0,97	0,03	0,86	0,14
УЗИ	0,26	0,95	8,24	0,00	0,82	0,18

с использованием комплекса высокоинформативных признаков.

Цель проводимого дискриминантного анализа заключается в построении выделенных показателей инструментального и лабораторного исследования с помощью правила, которое позволит отнести новое наблюдение к одной из двух совокупностей, определяемых наличием высокого и низкого риска формирования НАЖБП.

При отборе показателей для дискриминантной функции учитывали степень их информативности с помощью оценки t-критерия Стьюдента и силы корреляций. Данная задача была выполнена с помощью расчета дискриминантных функций специальной программой Statistica 10.0. Результаты, полученные с помощью дискриминантного анализа, свидетельствуют о закономерностях в распределении пациентов, нуждающихся в холецистэктомии, по степени риска формирования НАЖБП.

Значения коэффициентов дискриминантной функции для мужчин, нуждающихся в ЛХЭ, представлены в табл. 7.

В варианте расчета дискриминантной функции информативность оказалась достаточно высокой — 75% ($p < 0,001$).

В данном случае:

$$1) F(x_1) = 1,39X_1 + 4,53X_2 + 1,55X_3 + 0,18X_4 + 23,01X_5 - 192,45 \text{ (для группы 1);}$$

$$2) F(x_2) = 1,28X_1 + 5,84X_2 + 2,98X_3 + 0,21X_4 + 24,57X_5 - 229,75 \text{ (для группы 2),}$$

где X_1 — возраст; X_2 — ИМТ; X_3 — вегетативный индекс Кердо; X_4 — количество облигатного микробиома; X_5 — диаметр общего желчного протока.

При значении дискриминантной функции $F(x_2) > F(x_1)$ обследуемых мужчин следует отнести к группе с высоким риском формирования НАЖБП. Разработанные решающие правила дифференциации групп с использованием инстру-

Таблица 7

Значения коэффициентов дискриминантной функции для распознавания 1-й группы (низкий риск неалкогольной жировой болезни печени) и 2-й группы (высокий риск) у мужчин

Параметр	Значение коэффициентов	
	G_1:1; p=0,75	G_2:2; p=0,78
Возраст	1,39	1,28
ИМТ	4,53	5,84
Вегетативный индекс Кердо	1,55	2,98
Облигатный микробиом	0,18	0,21
УЗИ	23,01	24,57
Константа	-192,45	-229,75

ментальных и лабораторных методов обеспечивают точность прогноза $>75\%$.

Заключение

Таким образом, у мужчин старше 60 лет увеличение ИМТ взаимосвязано с формированием неалкогольной жировой болезни печени в отдаленном периоде после холецистэктомии. Опубликованные результаты ряда исследований свидетельствуют о нарушениях регуляции липидного и углеводного обмена, приводящих в пожилом возрасте к формированию стойкой инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [6, 7, 20]. Для лиц старшего возраста характерно увеличение поступления липидов в печень и их кумуляции в гепатоцитах за счет снижения процессов окисления в митохондриях и синтеза ЛПОНП, что приводит к нарушениям равновесия потребления и утилизации липидов. Возможно, меньшая частота встречаемости пациентов с ожирением после 75 лет объясняется их ранней смертностью, мужчины с ожирением $>I$ степени редко доживают до такого возраста [5].

Результаты анализа вегетативного статуса свидетельствуют о превалировании симпатикотонии у больных до 60 лет с неалкогольной жировой болезнью печени. В то же время, информация из ряда источников свидетельствует о превалировании симпатической иннервации у пожилых людей на фоне общего снижения влияния вегетативной регуляции на органы и системы за счет инволюционных процессов, в частности дегенерации адренергических синапсов [18]. Отсутствие адренергического влияния на сфинктер Одди в пожилом возрасте приводит к свободному истечению желчи что, с одной стороны, способствует снижению ее бактерицидных свойств из-за отсутствия концентрационной

функции желчного пузыря, а с другой — уменьшает риск дискинезии сфинктера Одди, препятствует увеличению давления желчи в общем желчном и печеночных протоках. В молодом и среднем возрасте вегетативная регуляция оказывает существенное влияние на физиологическую регуляцию организма. Ряд авторов обосновывают мнение, что инсулин вызывает повышение симпатического тонуса за счет прямого влияния на ЦНС. Это объясняет превалирование симпатической регуляции за счет формирования инсулинорезистентности при увеличении жировой массы тела, что в дальнейшем способствует формированию дисфункции сфинктера Одди [7]. Спазмы сфинктера Одди вызывают застой желчи, что провоцирует развитие воспалительных процессов в печени, усугубляя формирование неалкогольной жировой болезни печени.

В то же время, дисфункция сфинктера Одди в виде недостаточности или спазма приводит к нарушениям пассажа желчи и вызывает нарушение состава пристеночного микробиома кишечника, в основном за счет условно-патогенной микрофлоры, угнетающей рост облигатных анаэробных микроорганизмов [8, 11, 12]. Учитывая нивелирование симпатического влияния, вызывающего спазм сфинктера Одди в более старшем возрасте, эта закономерность в большей степени прослеживается у лиц, не достигших 60-летнего возраста [19].

Разработанный с помощью дискриминантного анализа прогностический алгоритм, основанный на анализе высокоинформативных признаков — возраста, ИМТ, вегетативного индекса Кердо, маркеров количественного содержания анаэробных облигатных микроорганизмов в пристеночной кишечной ассоциации, позволит с высокой вероятностью определять высокий риск формирования неалкогольной жировой болезни печени. Это даст возможность своевременно проводить терапию, направленную на предупреждение развития данной патологии, что будет способствовать повышению качества жизни лиц, перенесших холецистэктомию, особенно пожилого возраста.

Таким образом, в пожилом возрасте механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени в отдаленном периоде холецистэктомии существенно отличаются от патогенеза, характерного для более молодых пациентов. При этом в пожилом возрасте определяется меньшее влияние вегетативной регуляции и большее повышение ИМТ, чем у лиц моложе 60 лет.

В отличие от пожилых лиц, у пациентов среднего возраста в патогенез неалкогольной жировой

болезни печени существенный вклад вносит прева-лирование симпатической регуляции вегетативной нервной системы за счет связанного с дисфункцией сфинктера Одди застоя желчи и накопления ее компонентов в гепатоцитах.

Для лиц пожилого возраста характерны более низкие количественные показатели нормального облигатного анаэробного микробиома, представленного бифидобактериями, эубактериями и лактобактериями, по сравнению с мужчинами среднего возраста. Через 1 год после холецистэктомии у пожилых пациентов с развившейся неалкогольной жировой болезнью печени определяли существенное снижение концентрации эссенциального микробиома, что позволяет отнести данный признак к предикторам неалкогольной жировой болезни печени.

Возраст, ИМТ, вегетативный индекс Кердо, количество облигатного микробиома и диаметр общего желчного протока могут служить маркерами для определения высокого риска формирования неалкогольной жировой болезни печени в отдаленном периоде холецистэктомии у лиц пожилого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аллаhverдиева Я.С., Воробьев С.В., Минеев Н.И. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2018. Т. 13 (4). С. 695–701. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140>
2. Алымкулов М.Ч. Результаты лапароскопических холецистэктомий у больных различных возрастных групп // Вестн. Кыргызской ГМА им. И.К. Ахунбаева. 2016. № 2. С. 91–94.
3. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии. СПб., 1995.
4. Буеверов А.О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде // Мед. совет. 2020. № 15. С. 90–95.
5. Буеверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum. 2019. Т. 21, № 8. С. 93–97.
6. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // Архивъ внутр. мед. 2016. № 3 (29). С. 30–35.
7. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Арапханова М.М. и др. Роль желчных кислот в многообразии механизмов формиро-

вания печеночных проявлений метаболического синдрома // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2020. № 11 (183). С. 20–24.

8. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2022. Т. 21, № 9. С. 3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>

9. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Павлович И.М. и др. Диагностика фиброза печени: акцент на эластографию // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2021. Т. 194, № 10. С. 72–81. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81>

10. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Стародубова А.В. и др. Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинрезистентности // Рациональная фармако-тер. в кардиол. 2019. Т. 15, № 2. С. 230–243. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-2-230-243>

11. Леушина Е.А. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография при абдоминальной боли у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди // Рос. журн. боли. 2021. Т. 19, № 5. С. 54.

12. Ляпина М.В., Вахрушев Я.М. Значение пристеночной микробиоты тонкой кишки в нарушении энтерального переваривания и всасывания при метаболическом синдроме // Тер. арх. 2019. Т. 91 № 11. С. 37–42. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000300>

13. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ухова М.В., Ибрагимова З.М. Современный взгляд на значение холецистэктомии в прогнозе пациента с неалкогольной жировой болезнью печени: алгоритм наблюдения и терапевтические подходы // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2021. Т. 5, № 6. С. 438–445.

14. Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Доронин М.Б. Холецистэктомия: эволюция лапароскопического доступа // Эндоскоп. хир. 2015. Т. 21, № 1. С. 42–60.

15. Усмонов Х.К., Салахидинов С.З., Усмонов Э.И. Желчнокаменная болезнь у пожилых людей // Re-Hlth J. 2020. № 3. С. 49–56.

16. Kérdő I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // Acta Neurovegetat. 1966. Vol. 29, № 2. P. 250.

17. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 1313–1321.

18. Mizuno Y., Nakanishi Yo., Kumanogoh A. Pathophysiological functions of semaphorins in the sympathetic nervous system // Inflamm. Regenerat. 2023. Vol. 43. P. 30. <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00281-7>

19. Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R. et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease — MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD // Aliment. Pharm. Ther. 2012. Vol. 36. P. 22–29.

20. Straznicki N.E., Lambert G.W., Masuoeta K. Blunted sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome // Amer. J. clin. Nutr. 2009. Vol. 89, № 1. P. 27–36. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26299>

Поступила в редакцию 25.10.2023

После доработки 15.01.2024

Принята к публикации 19.01.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 102–110

A.R. Ambartsumyan¹, K.L. Kozlov², E.D. Pyatibrat³, A.O. Pyatibrat⁴

PROGNOSIS OF A HIGH RISK OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE LONG-TERM PERIOD OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN THE ELDERLY AND SENILE

¹ AO «Insurance Company of the Gas Industry», 1/6 litera A Cheboksarskiy pr., St. Petersburg 191186;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 litera Zh Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044;

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100,
e-mail: a5brat@yandex.ru

After cholecystectomy, elderly patients require special attention, due to the influence of involution processes in the body on the formation of complications. To identify prognostic criteria for the formation of fatty liver degeneration in the long-term period of minimally invasive cholecystectomy, 159 men were examined. Dysregulation of the biliary tract was determined using magnetic resonance cholangiopancreatography, elastography and magnetic resonance imaging of the liver. Microbial markers of the wall microbiome of the intestine were determined using chromatography-mass spectrometry. The relationship between an increase in body mass index and a decrease in the amount of obligate microbiome ($r=-0,43$, $p<0,050$), as well as with the formation of fatty liver degeneration in elderly patients, was revealed. The features of vegetative regulation in elderly people with fatty liver degeneration have been determined. It has been proven that in old age, a decrease in the number of obligate anaerobic association of microorganisms of the small intestine (on average from 15 659 to 7 630 in persons of the 2nd age subgroup and from 1 457 to 17 837 in the 3rd) is a predictor of fatty liver degeneration. The prognostic algorithm developed on the basis of the analysis of highly informative signs makes it possible to identify with an accuracy of at least 75% a high risk of fatty liver degeneration in the long-term period of cholecystectomy.

Key words: *fatty liver degeneration, non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, vegetative regulation, obesity*

А.Л. Арьев, Е.С. Лаптева

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ: РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности им. Э.С. Пушкиной, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com

В обзоре представлены данные литературы об особенностях течения ХБП с точки зрения гериатрического пациента. ХБП и прогрессирование почечной недостаточности является прообразом модели преждевременного и ускоренного старения. Многими авторами констатируется, что более глубокое механистическое понимание феномена преждевременного старения, ранняя диагностика ХБП, а также гериатрический подход к пациенту могут улучшить эффективность ведения и пролонгировать жизнь данной категории пациентов. Комплексная гериатрическая оценка — один из важнейших инструментов, используемых гериатрами и их командами для глобальной оценки пожилых пациентов и планирования эффективных вмешательств. Делается вывод, что комплексная гериатрическая оценка у пациентов с ХБП может предотвратить или уменьшить нежелательные риски и осложнения, а также позволит отбирать больных, которые могут получить наибольшую пользу от почечной заместительной терапии по сравнению с консервативным подходом. И даже на ранних стадиях ХБП комплексная гериатрическая оценка может быть полезной для составления полного плана вмешательства, оптимизации качества жизни и прогноза. Однако, несмотря на признание важности комплексной гериатрической оценки, средства для внедрения этого инструмента в специализированных нефрологических отделениях не разработаны и требуют специальных обучающих программ и соответствующих навыков. Делается вывод о том, что необходима длительная работа для осуществления на деле преемственности врачей-нефрологов и гериатров в оказании полноценной квалифицированной помощи пациентам старшего возраста с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ускоренное старение, комплексная гериатрическая оценка

ХБП имеет много фенотипических сходств с другими популяционно-значимыми заболеваниями, включая сердечную недостаточность, ХОБЛ, ревматоидный артрит и другие. Наиболее очевидным сходством является феномен ускоренного старения, который сопровождается преждевременными со-

судистыми заболеваниями и истощением мышц. В дополнение к малоподвижному образу жизни, психосоциальным и социально-экономическим детерминантам, в основе ускоренного старения при ХБП лежит четыре основных механизма, вызванных заболеванием: увеличение аллостатической нагрузки, активация «реакции устойчивости к стрессу», активация механизмов, способствующих старению, и нарушение антивозрастных процессов [32].

Наиболее эффективные современные вмешательства для модуляции ускоренного старения — лечение основного заболевания, выявление гериатрических синдромов, оптимальное питание, коррекция внутренней среды и физические тренировки — уменьшают системное воспаление, окислительный стресс и стимулируют мышечный анаболизм. Более обстоятельное и глубокое понимание феномена ускоренного старения, ранняя диагностика ХБП, а также терапевтический подход к пациентам геронтологического профиля могут увеличить эффективность ведения и продлить жизнь данной категории пациентов [32].

Причиной потери функционального статуса, что может осложнять диагностику, лечение и ведение данной категории пациентов, может быть как сама ХБП, особенно на поздних стадиях, так и сочетание возраст-ассоциированной патологии и гериатрических синдромов, взаимно отягощающих друг друга. Мало- и/или неспособность распознать нарушения может подвергнуть этих людей риску дальнейшего функционального снижения, помещения в дом престарелых и упустить возможности для своевременного обсуждения целей ухода. Плановое гериатрическое обследование может быть полезным инструментом для выявления пожилых людей с ХБП, подверженных риску функционального снижения, и предоставлять контекстуальную информацию для принятия клинических решений [24].

Комплексная гериатрическая оценка (КГО) — один из важнейших инструментов, используемых гериатрами совместно с мультидисциплинарной командой для глобальной оценки пожилых пациентов и планирования эффективных вмешательств. КГО — это многомерный междисциплинарный диагностический процесс, направленный на определение медицинских, когнитивных, психологических и функциональных возможностей пожилых людей для разработки скоординированного и комплексного плана лечения и долгосрочного наблюдения, направленного на поддержание самостоятельности и улучшение качества жизни. КГО позволяет провести целостную оценку пожилых пациентов и распознать гериатрические синдромы или другие проблемы, которые до скрининга не были выявлены. Она используется в некоторых специальностях с целью индивидуализации и адаптации терапии. Возможно, что применение КГО у пациентов с ХБП улучшит их клиническое состояние и позволит отбирать пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от почечной заместительной терапии по сравнению с консервативным подходом. И даже на ранних стадиях ХБП, КГО может быть полезной для составления полного плана вмешательства и оптимизации качества жизни, автономности и прогноза [6].

ХБП и прогрессирование почечной недостаточности как прообраз модели ускоренного старения

Хронические заболевания почек связаны с ускоренным старением. Некоторые теории объясняют этот феномен. Одна из них предполагает системное низкоинтенсивное воспаление, вызванное постоянным «уремическим воспалением», которое напоминает то, что наблюдают в процессе старения населения в целом («воспаление»), но происходит независимо от возраста пациента [31]. Речь идет о двух механизмах — естественное старение и модель старения при прогрессировании почечной недостаточности.

Другая версия использует белок Klotho в качестве связующего звена между этими двумя «механизмами старения». В 1997 г. японским ученым М. Кугоо был открыт ген долголетия Klotho. С этого момента до наших дней исследуемый белок был изучен на экспериментальных моделях у животных и людей в клинической практике, в том числе в норме и патологии.

Klotho был описан как антивозрастной белок с центральной ролью в клеточном старении,

где у мышей с его дефицитом проявлялся синдром, напоминающий ускоренное старение человека с обширным и ускоренным артериосклерозом, в то время как его избыточная экспрессия увеличивала среднюю продолжительность жизни мышей [56]. Ген, или белок, Klotho был назван в честь греческой богини судьбы Клото, прядущей нить жизни. Было убедительно показано, что количество белка Klotho в организме снижается с возрастом, повышенная экспрессия увеличивает продолжительность жизни подопытных животных [25], а отсутствие белка у нокаутных мышей вызывает ускоренное старение. Нефрологам белок Klotho известен как ингибитор сосудистой кальцификации, которая уменьшается по мере прогрессирования ХБП параллельно с накоплением фосфатов.

К настоящему времени установлена зависимость между старением мышей и снижением концентрации белка α -Klotho в почках [55]. Факт его наибольшей продукции в этом органе стал центральным в научных работах. В 2001 г. проведено исследование почек у 10 больных людей с клинически и гистологически доказанной хронической почечной недостаточностью. Продукция белка α -Klotho оказалась значительно сниженной во всех почках, на основании чего высказано мнение о ренопротективном значении данного белка и возможности использования его для диагностики прогрессирующего процесса [30].

На органном/системном уровне в целом снижение уровня белка Klotho связано с целым рядом изменений, таких как дисфункция эндотелия, повышение жесткости сосудов, диастолическая дисфункция ЛЖ, остеопороз, когнитивные нарушения, мышечная атрофия и недостаточное питание [26]. Все эти аспекты способствуют ускоренному старению, которое является отличительной чертой ХБП [20].

Ускоренное старение и гериатрические синдромы при ХБП

Ускоренное старение может проявляться в клинических состояниях, обычно встречающихся у пожилых людей и называемых гериатрическими синдромами (ГС). Они имеют общие факторы, способствующие их возникновению, и затрагивают множество систем органов, но не вписываются в конкретные категории заболеваний. ГС способствуют ухудшению здоровья, включая инвалидность, помещение в стационар, зависимость и даже смертность. Они также оказывают значительное влияние на качество жизни, но часто оста-

ются недиагностированными. Классические ГС, определенные Бернардом Айзексом в 1970 г. как «гериатрические гиганты», включают недержание мочи и/или кала, когнитивные нарушения, нестабильность/падения/неподвижность и ятрогению (фармакологическую и нефармакологическую) [48]. Хрупкость, или возрастная астения, была описана совсем недавно, но она считается основным ГС и главным направлением гериатрической медицины. Эти состояния чаще встречаются у пациентов с ХБП и почечной недостаточностью, даже в молодом возрасте.

В некоторых исследованиях сообщалось, что у пациентов с терминальной стадией болезни почек имеются в среднем 5,9 гериатрических заболеваний, причем 98% пациентов имеют, по крайней мере, одно или более [42].

Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения нарастают с возрастом, как и снижение функции почек [10]. У пациентов с терминальной стадией болезни почек оно встречается в 3–4 раза чаще [53].

В общей популяции болезнь Альцгеймера является наиболее частой формой деменции, хотя существуют и исключения из правил. Так, в Португалии сосудистые когнитивные нарушения встречаются чаще, чем болезнь Альцгеймера, что, вероятно, связано с распространенностью сосудистых заболеваний и инсульта [44]. У пациентов с ХБП сосудистая деменция также встречается чаще из-за наличия многих общих факторов риска (альбинурия/протеинурия, анемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия, интра- и междиализная артериальная гипотензия, диализная неравновесность и так далее), которые могут ухудшать церебральную перфузию и снабжение тканей мозга кислородом [46].

Пожилые пациенты с когнитивными нарушениями могут не в полной мере понимать важность ХБП, характер ее развития и доступные методы лечения. Когнитивная дисфункция также может препятствовать соблюдению пациентом режима приема лекарств, диетического питания или принятию собственных решений относительно будущего ухода или вариантов почечной заместительной терапии против консервативного лечения и их последствий. Пациенты с когнитивными нарушениями также могут неправильно понимать цели почечной заместительной терапии, ее неопределенную продолжительность и строить ложные ожидания, которые подрывают качество жизни, благополучие и, наконец, их приверженность к почечной замести-

тельной терапии. Поэтому очень важно диагностировать и определить выраженность когнитивных нарушений на ранних стадиях ХБП [41].

Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений может быть более сложной у пациентов с ХБП из-за таких причин, как депрессия или уремический синдром. Депрессия часто встречается у пожилых людей и также более распространена у пациентов с ХБП. Усталость, анорексия и/или потеря энергии являются часто встречаемыми синдромами для этой патологии. Псевдодеменция используется для описания когнитивных нарушений, вызванных депрессией, которые проходят при приеме антидепрессантов, поэтому при подозрении на депрессию можно начать лечение этими препаратами [46]. На поздних стадиях ХБП когнитивные нарушения также бывает трудно отличить от уремического синдрома: накопление уремических токсинов может быть причиной некоторых центральных неврологических симптомов, таких как дезориентация, вялость, утомляемость, анорексия или нарушения сна, которые имитируют первичные когнитивные нарушения [53]. Учитывая обратимость уремического синдрома после начала почечной заместительной терапии, оценка когнитивных нарушений должна быть осторожной на этом этапе. Диагноз деменции в идеале не должен выставляться (так как он может быть ошибочным) на поздней стадии ХБП, если только когнитивные нарушения не начались задолго до значительного нарастания уремии. Нейропсихологическая оценка может быть немедленно использована при всех этих дифференциальных диагнозах. Наиболее популярный скрининговый инструмент, используемый для выявления когнитивных нарушений, — опросник MMSE (Mini-Mental State Exam) — может быть недостаточно чувствительным для выявления исполнительной дисфункции у пациентов с ХБП и поэтому приведет к тому, что это состояние останется незамеченным или будет диагностировано с опозданием. Предпочтение следует отдавать другим вариантам, таким как МОСА (Montreal Cognitive Assessment) или «рисование часов» [46, 53]. В любом случае, когнитивные нарушения встречаются часто и их диагностика и вмешательство имеют значение как для пациентов, так и для нефрологов.

Неустойчивость, падения и неподвижность

ХБП влияет на равновесие, осанку и походку вследствие изменений в нескольких системах организма: нарушения водно-электролитного баланса, сердечно-сосудистой системы (ригидность сосудов,

постуральная артериальная гипотензия, аритмия), центральной и периферической нервной системы (энцефалопатия, периферическая и вегетативная нейропатия), опорно-двигательного аппарата (миопатия и почечная остеодистрофия), изменения состояния питания (метаболический ацидоз и недоедание) или в гематологической системе (анемия). Все эти системы тесно связаны с поддержанием способности к ходьбе, и незначительные нарушения могут привести к постуральной неустойчивости, падениям и обездвиженности [36]. Кроме того, депрессия и тревожность также являются распространенными психологическими состояниями у пожилых пациентов с ХБП, которые могут способствовать обездвиженности [17].

У пациентов с ХБП очень часто встречается синдром мышечной слабости (саркопении), который способствует повышенному риску падений и переломов. Это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц характеризуется снижением их массы, мышечной силы и физической работоспособности, что приводит к ухудшению способности выполнять повседневные действия, нарушению мобильности, потере независимости или необходимости в долгосрочном уходе, ухудшению качества жизни, смерти и увеличению расходов на здравоохранение. Саркопения включена в МКБ-10 [8]. Первичная саркопения — это состояние, связанное исключительно с возрастной потерей мышечной массы. Вторичная саркопения была описана в связи с заболеваниями, бездеятельностью и неправильным питанием [16].

ХБП была названа возможной причиной саркопении, хотя у пожилых пациентов с ХБП, вероятно, имеет место многофакторная этиология (старение, сама ХБП, гиподинамия, неправильное питание и прочее). Распространенность саркопении при ХБП высока, увеличивается с возрастом и тяжестью заболевания. Существует несколько патофизиологических моделей саркопении при ХБП, но, вероятно, важную роль играет ограничение потребления белка [17].

Другими аспектами, способствующими нестабильности, являются нарушения слуха и зрения, которые также чаще встречаются как у пожилых, так и у пациентов на диализе. Частой причиной ухудшения зрения у пожилых пациентов является ретинопатия, вызванная гипертонзией и диабетом, двумя распространенными заболеваниями, но у пациентов, находящихся на гемодиализе, сдвиги в объеме циркулирующей крови, АД и электролитах также могут способствовать ухудшению зрения.

Конечное следствие всех этих факторов — это падение. Они являются серьезным осложнением у пожилых пациентов, у которых незначительная травма может привести к переломам. Перелом шейки бедренной кости является особенно прогностически тяжелым осложнением последствий падений. Даже если перелома нет, повреждения мягких тканей могут нарушить равновесие и походку. После падения у пожилых людей может развиваться «страх падения» — недодиагностированное психологическое состояние, которое может привести к обездвиженности [36]. Его лечение представляет собой сложную задачу, основанную на физической реабилитации и когнитивно-поведенческом вмешательстве, которое не всегда доступно. Риск падения у пациентов на диализе в 4 раза выше, чем у сопоставимых по возрасту пациентов без диализа.

Когда падение происходит у пациента с ХБП, это означает более длительную госпитализацию, повышенный риск помещения в стационар и повышенный риск смертности [36]. Если падение осложняется переломом, необходимо рассмотреть возможность остеопороза, если он не был диагностирован ранее. По данным ВОЗ, для постановки диагноза остеопороза достаточно минимального травматического перелома любой кости. Тем не менее, у пациентов с ХБП диагностика и лечение остеопороза могут быть более сложными. Необходимо исключить признаки минеральных и костных нарушений при ХБП, поскольку возрастной остеопороз и почечная остеодистрофия совпадают. Биопсия костей может помочь в дифференциальной диагностике и лечении, но это не всегда возможно.

После верификации диагноза остеопороза фармакологическое лечение также представляет собой сложную задачу. Лечение остеопороза у пациентов с ХБП связано с прогрессированием атеросклероза, кальцификацией сосудов и подавлением костного обмена, поэтому на С4–С5 стадии бисфосфонаты не должны быть препаратами первого выбора. Эффект новых антирезорбтивных препаратов, таких как деносумаб, до сих пор не имеет убедительных доказательств [35].

Таким образом, по мере прогрессирования ХБП может быть еще сложнее определить вклад почечной болезни в эти гериатрические синдромы, которые взаимосвязаны и могут возникать последовательно, образуя порочный круг, ухудшающий качество жизни и увеличивающий смертность. Оценка и профилактика падений должна проводиться у каждого пожилого человека, а вмеша-

тельства еще более актуальны у пожилых пациентов с ХБП, учитывая их неблагоприятные исходы.

Ятрогения и полипрагмазия

Под ятрогенией понимается ухудшение физического или эмоционального состояния человека, ненамеренно спровоцированное медицинским работником. Ятрогения, которая является болезнью, признанной ВОЗ, включает неблагоприятные непредвиденные состояния, возникающие в результате приема лекарств или других нефармакологических вмешательств, а также при отсутствии вмешательств, которые, согласно доказательной медицине, могли бы принести пользу пациенту.

Как обычные пожилые люди, так и пациенты с ХБП подвержены ятрогении из-за снижения гомеостатических механизмов, мультиморбидности и большей подверженности медицинским вмешательствам. Действительно, полипрагмазия, обычно описываемая как прием пяти препаратов и более или любых потенциально неподходящих лекарственных веществ, повышает риск развития побочных реакций. В среднем пациенты на диализе принимают 10–12 ежедневных предписанных и безрецептурных лекарственных препаратов [7]. Помимо многочисленных сопутствующих заболеваний, у пациентов с ХБП гораздо большую настороженность вызывает возможность взаимодействия лекарств и болезней, поскольку многие препараты выводятся почками.

Неблагоприятные лекарственные реакции могут привести к двум взаимосвязанным явлениям — «каскаду назначений» и «каскаду ятрогении». «Каскад назначений» — это ситуация, когда неблагоприятное событие неправильно интерпретируется как медицинское состояние, требующее нового назначения [35]. Поэтому при выявлении нового состояния необходимо провести терапевтический обзор для выявления и устранения фармакологической ятрогении. Действительно, учитывая высокий риск фармакологической ятрогении у пожилых пациентов с ХБП, необходимо периодически пересматривать их лекарственную схему лечения, чтобы выявить возможные каскады назначений, препараты, не имеющие клинических показаний и возможных лекарственных взаимодействий.

Понятие «потенциально неподходящие лекарства» (Potentially Inappropriate Medication — PIM) было придумано для обозначения любого препарата, который не рекомендуется по клиническим показаниям или является рискованным при наличии более безопасных альтернатив. Чтобы избежать ятрогении, были опубликованы списки потенци-

ально неподходящих лекарств, такие как критерий Бирса, критерии STOPP (инструмент скрининга рецептов для пожилых людей) и START (инструмент скрининга для предупреждения врачей о необходимости правильного лечения). И те, и другие можно использовать в качестве инструментов для руководства при отмене препарата.

Кроме того, критерии STOPP и START включают раздел, позволяющий избежать терапевтического нигилизма, в котором перечислены препараты, часто не назначаемые, несмотря на признанные доказательства [7].

Комплексная гериатрическая оценка в нефрологии

КГО была впервые разработана в 1960-х гг. для решения проблемы широкой гетерогенности старения. Эта многомерная оценка позволяет наилучшим образом оценить физиологический резерв для улучшения функциональности, качества жизни и планирования индивидуально подобранных вмешательств и ухода. КГО широко используется в гериатрической практике и уже давно опробована за пределами этой специализации. В онкологии применение КГО вызывает все больший интерес для выбора противораковой терапии [34], в анестезиологии — для более полной предоперационной оценки пожилых пациентов [19, 35].

В кардиологии также растет понимание этого дополнительного подхода для достижения более интегративной сердечно-сосудистой помощи [13].

Что касается нефрологии, то КГО может быть одинаково полезной на нескольких стадиях заболевания [23]. Ее можно использовать:

- на ранних стадиях ХБП (даже если прогрессирования не ожидается) в качестве гериатрического инструмента, используемого для улучшения диагностики, профилактики гериатрических синдромов, улучшения траектории выписки и повышения шансов избежать институционализации, в логике оптимизации потенциала пациента;
- при терминальной стадии болезни почек для выявления пожилых людей, которые находятся на прогрессирующей траектории функционального или когнитивного снижения, выявления дополнительных гериатрических синдромов, влияющих на исходы, чтобы выбрать оптимальный вариант лечения (почечная заместительная терапия против консервативного лечения);
- у пациентов, получающих почечную заместительную терапию, для управления сложностями, отслеживания качества жизни или изменений прогноза, или продолжительности жизни,

которые указывают на необходимость изменения этой терапии, помощи или даже консервативного лечения.

Стандартная КГО выполняется мультидисциплинарной командой (врач-гериатр и медицинский персонал, диетолог, социальный работник и другие), которая проводит всестороннюю многомерную оценку. Основные параметры включают функциональный, физический, психологический и социальный статус, включая сопутствующие заболевания и полипрагмазию. Оценка может быть расширена за счет учета нагрузки на ухаживающего, оценивая духовность, сенсорные нарушения, определяя цели и заблаговременное планирование ухода [23]. Сначала эти параметры оценивали отдельно с помощью специальных инструментов, но дальнейшие исследования позволили объединить отдельные подходы в комплексные, многомерные инструменты, которые были проверены в нескольких клинических ситуациях (Многомерный прогностический индекс, Эдмонтонская шкала хрупкости) [39].

Полезность гериатрической оценки была предложена несколькими нефрологическими ассоциациями. Европейская почечная ассоциация в своем руководстве по ведению пожилых пациентов с ХБП предлагает некоторые меры и пути ведения пожилых пациентов со сниженной функцией почек. Рекомендации включают оценку функции почек и риска прогрессирования, при этом подчеркивается важность оценки хрупкости, функционального снижения и недоедания для планирования лечения в этой специфической популяции [21].

Группа KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) разработала документ «Назначение диализа, выбор метода, доступ и назначение», подчеркивая в качестве ключевого вопроса необходимость определения индекса хрупкости при принятии решений [14]. Национальный почечный фонд США подчеркивает ценность ухода за пожилыми людьми с ХБП, ориентированного на человека, а не на болезнь [22]. Международное общество перитонеального диализа подготовило обзор о пожилых пациентах на перитонеальном диализе, в котором уделило особое внимание вопросам гериатрической оценки [11]. На индивидуальном уровне нефрологи также чувствуют и выражают свои сожаления в ограниченном гериатрическом подходе и необходимость углубления знаний в этой области [9].

Примечательно, что подход к управлению гериатрическим статусом у пожилых пациентов с ХБП [4] впервые в РФ стал активно обсуж-

даться в научном сообществе в Санкт-Петербурге. Начиная с 2017 г. появились публикации по снижению физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию, с фокусом на саркопению и др. [1–3, 5].

Несмотря на признание важности, средства для внедрения КГО в нефрологических отделениях не разработаны и требуют специальных обучающих программ и соответствующих навыков.

Проведено несколько исследований по моделям: врач-гериатр в составе персонала, нефрологи, проходящие дополнительную подготовку по гериатрии для углубленной оценки [24], медицинская сестра гериатрической нефрологии, проводящая интервью [12], или применение самоотчетных опросников, на которые отвечали пациенты и люди, осуществляющие уход. Наиболее значимыми причинами, по которым не существует единого способа проведения КГО в нефрологических отделениях, являются выявленные барьеры:

- необходимые ресурсы — один из наиболее важных; они включают время, пространство и персонал для КГО, наличие гериатрических специалистов, а также инфраструктуру для координации ухода и реализации планов ухода;
- стоимость использования этих ресурсов, даже если видится экономическая эффективность;
- в любом случае, на уровне пациентов и лиц, осуществляющих уход, КГО (как считается) помогает более адекватно решать проблемы [42].

Признавая эти препятствия, Е.А. Brown и соавт. разработали технико-экономическое обоснование, чтобы определить, сможет ли медицинская сестра нефрологического отделения провести модифицированную гериатрическую оценку. Она включает оценку зависимости от средств передвижения, падений, наличия проблем со зрением или слухом, социальной поддержки со стороны семьи или других ухаживающих лиц, а также оценку хрупкости и когнитивной дисфункции [12]. Процедура занимает до 1 ч, и это означает, что ее можно пройти в ожидании гемодиализа или в клинике перитонеального диализа как в целом, так и компонентами по отдельности. Предварительные результаты были обнадеживающими. Другие подобные проекты были реализованы по всему миру. Инициатива POLDER (Pathway for Older Patients Reaching End Stage Renal Disease) — это пилотный проект нескольких голландских лечебных учреждений и академических центров, в рамках которого будет изучаться возможность внедрения гериатрической оценки в плановую додиализную помощь. В рам-

Инструменты и балльная оценка консенсусной нефрологической гериатрической оценки

Домен	Инструмент	Выполнение	Объяснение	Оценка/отсечение	Продолжительность, мин
Функциональный статус	Повседневная деятельность (Katz ADL-6) [28]	P	Оценка зависимости от шести функций, например купания, одевания, кормления	0–6 ² »; ≥ 2 указывает на зависимость	2
	Инструментальная деятельность в повседневной жизни (Lawton) [33]	P	Оценка зависимости от восьми более сложных функций, например способности пользоваться телефоном, вести домашнее хозяйство, принимать лекарства	0–8 для женщин, 0–5 для мужчин. Более высокие баллы указывают на большую независимость, отсутствие пороговой точки	2
	Сила хвата кисти	I	Лучшее из трех повторяющихся измерений с доминирующей рукой (то есть без сосудистого доступа)	Референтное значение в зависимости от возраста и пола	4
	Оценка риска падения	I	Однолетний анамнез падений и страх падения	Да/нет; от 1 («нет страха») до 10 («очень боюсь»)	1
	Монреальская когнитивная оценка [38]	I	Скрининг на легкие когнитивные нарушения в восьми областях (то есть визуальное-пространственная, именованное, память, внимание, язык, абстракция, задержка вспоминания, ориентация)	0–30; <26 признаков когнитивных нарушений	10
Когнитивный статус	Тест на когнитивные нарушения из шести пунктов [29]	I	Скрининг на деменцию из шести пунктов, оценивающий ориентацию, внимание и память	0–28; ≥ 11 признаков когнитивных нарушений	2–3
	Тест на замену букв цифрами [27]	I	Задача, зависящая от скорости, для измерения скорости обработки путем сопоставления букв с соответствующими цифрами, указанными в ключе	Количество правильных замен за 60 с; контрольные значения зависят от возраста, пола, уровня образования	5
Психологический статус/настроение	Вопросы Вули / Шкала гериатрической депрессии-15 [52, 54]	I ¹ *)	Два первоначальных вопроса о подавленном настроении и ангедонии за последний месяц. В случае положительного ответа хотя бы на один вопрос, GDS из 15 пунктов оценивает наличие и степень симптомов депрессии	Да/нет; 0–15 (≥ 6 указывает на депрессию)	1
	Тест жизненной ориентации, пересмотренный [45]	P	Диспозиционный оптимизм измеряется по 10 пунктам (включая четыре дополнительных пункта). Расчет общего балла или раздельных оценок пессимизма (обратная оценка по пунктам 3, 7, 9) и оптимизма (пункты 1, 4, 10)	От 0 («категорически не согласен») до 4 («полностью согласен»); общий балл 0–24, или 0–12 для каждой конструкции. Более высокие баллы указывают на больший оптимизм, контрольные значения зависят от возраста и пола	5–7

Окончание таблицы

Домен	Инструмент	Выполнение	Объяснение	Оценка/отсечение	Продолжительность, мин
Показатели результатов, сообщенные пациентами	HRQoL: краткий опрос зроровая из 12 пунктов [50]	P	12 пунктов HRQoL, содержащих сводку психологических компонентов (MCS) и сводку физических компонентов (PCS), с использованием трех- или пятибалльных шкал Ликерта	0–100, более высокие баллы указывают на лучший HRQoL	<3
	Индекс симптомов диабета [51]	P	Измерение бремени симптомов путем указания наличия 30 или любых других дополнительных симптомов. При наличии пациентов просят указать степень беспокоящего	Да/нет; если да, то от 1 («совсем нет») до 5 («очень сильно»)	≤2 ³ *
Соматический статус	Неожиданный вопрос [37]	C	Ответ клиницистов на вопрос: «Была бы я удивлен, если бы пациент умер в ближайшие 12 мес?», оценка нефрологом, гериатром и/или медсестрой (практикующим врачом)	Да/нет	2–15 ³ *
	Оценка клинической хрупкости [43]	C	Клиническое заключение на основе визуальной и письменной таблицы с девятью градуированными изображениями ⁴ *	От 1 («очень здоров») до 9 («неизлечимо болен»)	1
	Индекс коморбидности Чарлсон [15]	C	Сопутствующие заболевания, взвешенные с учетом повышенной тяжести состояния	1–6 баллов за состояние, общий диапазон 0–33	<1
Питание	Глобальная субъективная оценка составленной пациентом [40]	P	Краткая форма включает четыре пункта самооценки о динамике массы тела, приеме пищи, симптомах и действиях. Полный PG-SGA: пять дополнительных пунктов, которые должны быть заполнены клиницистом или диетологом (диагноз, возраст, метаболический стресс, физикальное обследование) для оценки числового показателя	Только краткая форма: 0–36 (≥6 указывает на недостаточное питание). Полный PG-SGA: 0–52 (≥9 указывает на недостаточное питание)	4
		P/I			
Общение	Нагрузка на лиц, осуществляющих уход: EDIZ-plus [18]	CG	Самооценка бремени неформального ухода, измеряемая в 15 утверждениях «согласен», «ни согласен / ни не согласен» или «не согласен»	1 балл за вопрос, на который ответили «согласен»; 0 («отсутствие нагрузки»), 1–3 («незначительная нагрузка»), 4–8 («умеренная нагрузка»), 9–15 («тяжелая нагрузка»)	2

Примечание. P — пациент; I — интервьюер; C — клиницист; CG — сиделка; HRQoL — качество жизни, связанное со здоровьем; EDIZ — Evyaren Druk door Informatie Zorg (самооценка бремени неформального ухода); ¹* GDS — может проводиться как самостоятельно, так и интервьюером, для более углубленной оценки предпочтительнее проведение интервьюером; ²* диапазон баллов 0–12 для версий с тройным ответом; ³* в среднем 12 мин для обоих показателей; ⁴* первоначальная версия семibalльной шкалы была расширена до девятибалльной авторами клинической шкалы frailty.

ках проекта будет проведена оценка клинических и гериатрических параметров в национальной базе данных, однако результаты пока не опубликованы [47]. Это новаторские проекты признают, что нынешние методы ведения пациентов недостаточны, несомненно вызовут новую осведомленность и интерес к этой области, что, несомненно, улучшит ведение и уход за пожилыми пациентами с ХБП.

В журнале «Европейская гериатрическая медицина» C.G.N. Voorend и соавт. из медицинского центра Лейденского университета предложили новаторскую, основанную на консенсусе, гериатрическую оценку и набор гериатрических тестов для оценки хрупкости, когнитивного и функционального статуса пожилых пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью (ХБП С4–С5) в соответствии с международными рекомендациями (таблица). Данная модель пригодна для рутинного выявления основных гериатрических расстройств [49].

В настоящее время накоплен большой объем данных о бремени гериатрических синдромов у пожилых людей с прогрессирующей болезнью почек. Однако нефрологам придется еще разработать способы обоснованного включения гериатрической оценки и ухода в повседневную рутинную работу. Как они это сделают, будет зависеть от местных систем здравоохранения, опыта и ресурсов [12].

Заключение

ХБП у лиц старших возрастных групп продолжает расти. Целесообразно взаимодействие нефрологов и гериатров для повышения эффективности проводимых лечебно-диагностических вмешательств, так как заболеваемость и смертность лиц с ХБП в большей степени обусловлены наличием гериатрических синдромов. Гериатрическая медицина все еще не получила широкого распространения, а знание возраст-ассоциированных патологий имеет не менее важное значение для интеграции этих вопросов в клиническую практику. На самом деле, несомненно, гериатрические синдромы у пожилых пациентов предрасполагают к ускоренному развитию терминальной стадии ХБП и другим неблагоприятным исходам.

Таким образом, настало время взглянуть на пациентов с ХБП с другой точки зрения: возможно, комплексная гериатрическая оценка и гериатрические синдромы являются отправной точкой для улучшения исходов, которых мы еще не достигли. ХБП и ассоциированное ускоренное старение определяют необходимость комплексной

нефрогериатрической оценки. Однако необходима длительная работа для осуществления на деле преемственности врачей-нефрологов и гериатров в оказании полноценной квалифицированной помощи пациентам старшего возраста с ХБП.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение // Нефрология. 2021. Т. 25, № 1. С. 47–58.
2. Гасанов М.З., Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом // Нефрология. 2019. Т. 23, № 3. С. 65–69.
3. Лаврищева Ю.В., Бельских А.Н., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Скрининг саркопении у гемодиализных пациентов // Вестн. Рос. ВМА. 2020. № 1. С. 28–30.
4. Мудраковская Э.В., Ничик Т.Е., Рукавишников А.С., Воронина Е.А. Особенности гериатрической помощи при нефрологической патологии // Современ. пробл. здравоохран. и мед. стат. 2020. № 4. С. 210–221.
5. Смирнов А.В., Голубев П.В., Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению // Нефрология. 2017. Т. 21, № 4. С. 9–29.
6. Abdulla A., Wright PN, Ross L.E. et al. Proceedings from the Symposium on Kidney Disease in Older People: Royal Society of Medicine // Geront. Geriat. Med. 2017. Vol. 3. P. 1–19. <https://doi.org/10.1177/2333721417736858>
7. Alagiakrishnan K., Mah D., Padwal R. Clinical challenges and emerging approaches to medication therapy in older adults // Discov. Med. 2018. Vol. 26, № 143. P. 137–146.
8. Anker S.D., Morley J.E., Von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016. Vol. 7, № 5. P. 512–514.
9. Aucella F., Brunori G., Dalmartello M. et al. Assessment of the geriatric competence and perceived needs of Italian nephrologists: An internet survey // J. Nephrol. 2016. Vol. 29, № 3. P. 385–639.
10. Bhattarai M. Geriatric Issues in older dialysis patients // R. I. Med. J. 2016. Vol. 99, № 7. P. 15–18.
11. Brown E.A., Bargman J.M., Li P.K. Managing Older Patients on Peritoneal Dialysis // Perit. Dial. Int. 2015. Vol. 35. № 6. P. 609–611.
12. Brown E.A., Farrington K. Geriatric assessment in advanced kidney disease // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2019. Vol. 14, № 7. P. 1091–1093.
13. Byerly L.K., Harper G.M. Is it time for comprehensive geriatric assessment to move beyond primary care? The case for targeting medical sub-specialty practice // Isr. J. Hlth Policy Res. 2017. Vol. 6, № 6. P. 33–39.
14. Chan C.T., Blankestijn P.J., Dember L.M. et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease // Kidney Int. 2019. Vol. 96, № 1. P. 37–47.
15. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chronic Dis. 1987. Vol. 40. P. 373–383.
16. Cruz-Jentoft J.C., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48, № 1. P. 16–31.
17. D'Alessandro C., Piccoli G.B., Barsotti M. et al. Prevalence and correlates of sarcopenia among elderly CKD outpatients on tertiary care // Nutrients. 2018. Vol. 10, № 12. P. 1951.

18. De Boer A.H., Oudijk D., Timmermans J.M. Self perceived burden from informal care: construction of the EDIZ-plus // Tijdschr. Geront. Geriat. 2012. Vol. 43. P. 77–88.
19. Eamer G., Taheri A., Chen S.S. et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 31, № 1. P. CD012485.
20. Farinha A., Duque S. Comprehensive geriatric assessment in nephrology. REVIEW ARTICLE // Port. J. Nephrol. Hypert. 2019. Vol. 33, № 3. P. 168–175.
21. Farrington K., Covic A., Aucella F. et al. ERBP Guideline Development Group: Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR₄₅ mL/min/1.73 m²) // Nephrol. Dial. Transplant. 2016. Vol. 31, № 2. P. 1–66.
22. Freidin N., O'Hare A.M., Wong S.P.Y. Person-centered care for older adults with kidney disease: Core Curriculum 2019 // Amer. J. Kidney Dis. 2019. Vol. 96. № 1. P. 37–47.
23. Gambert S.R. Chapter 26: Comprehensive Geriatric Assessment: A Multidimensional Process Designed to Assess an Elderly Person's Functional Ability, Physical Health, Cognitive and Mental Health, and Socio-Environmental Situation // In: Geriatric Nephrology Curriculum. American Society of Nephrology, 2019. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/Chapter26.pdf>
24. Hall R.K., Haines C., Gorbalkin S.M. et al. Incorporating Geriatric Assessment into a Nephrology Clinic: Preliminary Data from Two Models of Care // J. Amer. Geriat. Soc. 2016. Vol. 64, № 10. P. 2154–2158.
25. Hiroshi K., Masaya Y., Clark J.D. et al. Suppression of Aging in Mice by the Hormone Klotho (англ.) // Science. 2005. Vol. 309. P. 1829–1833.
26. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and chronic kidney disease // Contrib. Nephrol. 2013. Vol. 180. P. 47–63.
27. Jolles J., Van Boxtel M.P., Ponds R.W. et al. De Maastricht aging study (MAAS). Het longitudinaal perspectief van cognitieve veroudering [The Maastricht aging study (MAAS). The longitudinal perspective of cognitive aging] // Tijdschr. Geront. Geriat. 1998. Vol. 29, № 3. P. 120–129.
28. Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W. et al. Studies of illness in the aged the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function // J.A.M.A. 1963. Vol. 185. P. 914–919.
29. Katzman R., Brown T., Fuld P. et al. Validation of a short orientation-memory-concentration test of cognitive impairment // Amer. J. Psychiat. 1983. Vol. 140. P. 734–739.
30. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S. et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney // Biochem. Biophys. Res. Communicat. 2001. Vol. 280, № 4. P. 2538–2550.
31. Kooman J.P., Dekker M.J., Usvyat L.A. et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. 2017. Vol. 313. F938–F950.
32. Kooman J.P., Kotanko P., Schols A.M. et al. Chronic kidney disease and premature ageing // Nat. Rev. Nephrol. 2014. Vol. 10, № 12. P. 732–742.
33. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living // Gerontologist. 1969. Vol. 9. P. 179–186
34. Maas H.A., Janssen-Heijnen M.L., Olde Rikkert M.G., Machteld Wymenga A.N. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology // Europ. J. Cancer. 2007. Vol. 43, № 15. P. 2161–2169.
35. Miller P.D. Management of Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease // In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Amer. Soc. Bone and Mineral Res., 2018. P. 505–509. <https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch65>
36. Morley E.J. Chapter33: Falls in Elderly Patients with Kidney Disease // In: Geriatric Nephrology Curriculum. American Society of Nephrology, 2019. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/Chapter33.pdf>
37. Moss A.H., Ganjoo J., Sharma S. et al. Utility of the «surprise» question to identify dialysis patients with high mortality // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1379–1384.
38. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment. MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J. Amer. Geriat. Soc. 2005. Vol. 53. P. 695–699.
39. Orlandi F., Gesualdo G.D. Assessment of the frailty level of elderly people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis // Acta Paul. Enferm. 2014. Vol. 27, № 1. P. 29–34.
40. Ottery F.D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology // Nutrition. 1996. Vol. 12. P. 15–19.
41. Parlevliet J.L., Buurman B.M., Pannekeet M.M. et al. Systematic comprehensive geriatric assessment in elderly patients on chronic dialysis: a cross-sectional comparative and feasibility study // BMC Nephrol. 2012. Vol. 30. P. 13–30.
42. Rengo F., Parisi V., Rengo G. et al. Instruments for geriatric assessment: new multidimensional assessment approaches // J. Nephrol. 2012. Vol. 25, № 9. P. 73–78.
43. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // CMAJ. 2005. Vol. 173. P. 489–495.
44. Ruano L., Araújo N., Branco M. et al. Prevalence and causes of cognitive impairment and dementia in a population-based cohort from northern Portugal // Amer. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 2019. Vol. 34, № 1. P. 49–56.
45. Scheier M.F., Carver C.S., Bridges M.W. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test // J. Pers. Soc. Psychol. 1994. Vol. 67. P. 1063–1078.
46. Tamura M.K. Chapter36: Recognizing delirium, dementia and depression // In: Geriatric Nephrology Curriculum. American Society of Nephrology, 2019. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/Chapter36.pdf>
47. The POLDER (Pathway for Older Patients Reaching End Stage Renal Disease) initiative. 2019. <https://www.polderstudie.nl/en/about-polder>
48. Veríssimo M.T. Síndromes Geriátricas in Geriatria Fundamental // Lidel. 2014. P. 353–358.
49. Voorend C.G.N., Joosten H., Berkhout-Byrne N.C. et al. Design of a consensus-based geriatric assessment tailored for older chronic kidney disease patients: results of a pragmatic approach // Europ. Geriat. Med. 2021. Vol. 12 P. 931–942. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00498-0>
50. Ware J. Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // Med. Care. 1996. Vol. 34. P. 220–233.
51. Weisbord S.D., Fried L.F., Arnold R.M. et al. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the Dialysis Symptom Index // J. Pain. Symptom. Manage. 2004. Vol. 27. P. 226–240.
52. Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., Browner W.S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many // J. Gen. Intern. Med. 1997. Vol. 12. P. 439–445.
53. Wiggins J., Bitzer M. Geriatric assessment for the nephrologist // Semin. Dial. 2012. Vol. 25, № 6. P. 623–627.
54. Yesavage J.A., Sheikh J.I. Geriatric Depression Scale (GDS) // Clin. Geront. 1986. Vol. 5. P. 165–173.
55. Yoshikawa R., Yamamoto H., Nakahashi O. et al. The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp 27 b1 and Cyp 24 a1 gene expression is associated with renal a-Klotho gene expression in mice // J. clin. Biochem. Nutr. 2018. Vol. 62, № 1. P. 68–74.
56. Zou D., Wu W., He Y. et al. The role of klotho in chronic kidney disease // BMC Nephrol. 2018. Vol. 19, № 1 P. 285–286.

Поступила в редакцию 31.01.2024
 После доработки 28.02.2024
 Принята к публикации 04.03.2024

A.L. Ariev, E.S. Lapteva

**CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ACCELERATED AGING:
THE ROLE OF COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT**

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, E.S. Pushkova Department of Geriatrics,
Propaedeutics and Nursing Management, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com

This review presents data from the literature on the characteristics of the course of chronic kidney disease from the perspective of the geriatric patient. Chronic kidney disease and progression of renal failure is a prototype model of premature and accelerated aging. Many authors have stated that a better mechanistic understanding of the phenomenon of premature aging, early diagnosis of chronic kidney disease, and a geriatric approach to the patient can improve the effectiveness of management and prolongation of life in this category of patients. Comprehensive geriatric assessment is one of the most important tools used by geriatricians and their teams to globally assess elderly patients and plan effective interventions. It is concluded that the use of comprehensive geriatric assessment in patients with chronic kidney disease may improve the clinical status of patients and allow selection of patients who may benefit most from renal replacement therapy compared to a conservative approach. And even in the early stages of chronic kidney disease, a comprehensive geriatric assessment may be useful in formulating a complete intervention plan and optimizing quality of life, autonomy, and prognosis. However, despite recognition of the importance of comprehensive geriatric assessment, the means to implement this tool in nephrology departments have not been developed and require special training programs and appropriate skills. It is concluded that much more needs to be done to realize the continuity of nephrologists and geriatricians in the provision of meaningful skilled care to older patients with chronic kidney disease.

Key words: *chronic kidney disease, premature and accelerated aging, comprehensive geriatric assessment*

К.Ф. Борчев¹, Е.О. Ширшова², А.С. Солодовник², Д.В. Бондарев³

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ COVID-19

¹ Центральная городская клиническая больница, 236005, Калининград, ул. Летняя, 3, e-mail: k.f.borchev@gmail.com;

² Балтийский федеральный университет им. И. Канта, 236016, Калининград, ул. А. Невского, 14Б;

³ Gerontology Research Center and Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, P.O. Box 35 (Viv 159), 40014, Юваскула, Финляндия

Анализ восстановления функциональных возможностей после COVID-19 у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ИБС важен для оптимизации ухода и ресурсов здравоохранения, особенно в условиях повышенной нагрузки на нее при пандемии. Участниками исследования были пациенты, проходившие реабилитацию после перенесенной COVID-19 (в среднем 66 лет, $n=183$) и распределенные по группам: с артериальной гипертензией (АГ, $n=92$), с ИБС (ИБС, $n=18$), артериальной гипертензией и ИБС (АГ и ИБС, $n=38$) и контрольная группа — пациенты без этих заболеваний (К, $n=35$). Функциональные возможности оценивали по пройденному расстоянию до признаков утомления (м), кистевой динамометрии (кг) и времени задержки дыхания (с). Результаты показали, что пациенты с АГ проходили меньшее расстояние ($\beta=-19,183$; $p=0,050$), но имели большее значение динамометрии ($\beta=3,735$; $p=0,050$) в сравнении с группой К. После реабилитации значения пройденного расстояния ($\beta=40,435$; $p=0,024$) и степень его улучшения ($\beta=47,337$; $p=0,016$) были выше у пациентов с АГ в сравнении с группой К. Значимое взаимодействие между группой и значениями до/после реабилитации наблюдали только в пройденном расстоянии ($\beta=34,74$; $p=0,02$). Для остальных показателей статистически значимых различий не обнаружено. Таким образом, наличие ИБС, как отдельно, так и в сочетании с артериальной гипертензией, не является фактором снижения эффективности реабилитации.

Ключевые слова: реабилитация после COVID-19, задержка дыхания, сила хвата кисти, сердечно-сосудистые заболевания, пройденное расстояние, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

COVID-19 оказывает комплексное воздействие на здоровье человека, влияя не только на легочную ткань, но и на функциональные способности, вызывая повышенное утомление, нарушение дыхания и снижение функциональных возможностей. Связанные с этим осложнения могут оставаться даже после выздоровления от основной

инфекции, что порождает долгосрочные проблемы для здоровья и благополучия [8]. Функциональные возможности, такие как сила хвата кисти, способность ходить и дышать без скорого утомления, являются основой для выполнения повседневных задач и поддержания функциональной независимости, особенно в пожилом возрасте. Они критически важны для качества жизни, поскольку влияют на способность человека самостоятельно справляться с базовыми жизненными потребностями [4, 6, 13].

Восстановление функциональных возможностей после перенесенного COVID-19 включает улучшение физической выносливости, мышечной силы и общего самочувствия, что помогает возвращению к нормальной жизни и снижению риска дальнейших осложнений [15]. Немаловажным аспектом является анализ изменений показателей функциональных возможностей — силы хвата кисти, способности проходить расстояние без утомления, произвольно задерживать дыхание, а также выяснение того, какие факторы могут повлиять на улучшение этих показателей после перенесенного COVID-19 [1–3]. Было показано, что большая степень поражения легочной ткани связана с меньшим пройденным расстоянием до появления утомления [3] и с меньшим временем задержки дыхания у пожилых пациентов на этапе реабилитации [2].

Учитывая, что старший возраст и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия и ИБС, усугубляют прогноз COVID-19 [4] и увеличивают риск осложнений [6, 11, 13], акцент на изучении динамики восстановления функциональных возможностей становится критически важным для эффективной реабилитации пожилых пациентов с этими заболеваниями-

ми [10, 15]. Понимание динамики восстановления функциональных возможностей позволит медицинским работникам лучше распределять ресурсы, включая распределение койко-мест и медицинского персонала, а также принимать более обоснованные решения о выписке пациентов, минимизируя риски повторной госпитализации.

Целью данного исследования являлся анализ динамики показателей функциональных возможностей во время реабилитации после COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС и/или с артериальной гипертензией и без этих заболеваний.

Материалы и методы

Исследование изменений дыхательной и физической функций у пациентов после COVID-19 проводили в отделении физиотерапии Центральной городской клинической больницы (Калининград). Участники исследования проходили стационарную бронхолегочную реабилитацию в 2021–2022 гг., имея подтвержденный отрицательный ПЦР-тест на SARS-COV-2. Программа реабилитации была составлена на основании предложенных клинических рекомендаций [5] и включала прогрессивную тренировку, состоящую из дыхательных и физических упражнений, дозированной ходьбы, массажа и физиотерапии [1]. В среднем пациенты пробыли в стационарных условиях $42 \pm 10,8$ дня, из них лечение COVID-19 составило $25,1 \pm 8,2$ дня, а последующая стационарная реабилитация — $16,9 \pm 3,8$ дня.

Исследование было проведено с учетом стандартов медицинской практики и клинических рекомендаций в лицензированном медицинском учреждении в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Национальным стандартом РФ по клинической практике. Все процедуры, используемые в исследовании, базировались на данных, собранных в рамках стандартного лечебного процесса, и соответствовали Федеральному закону № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Хотя исследование не предусматривало предварительное утверждение протокола этическим комитетом, мы гарантировали, что каждый участник был должным образом информирован о целях и методах исследования и предоставил свое письменное согласие на участие.

Информация об использовании лекарственных средств была получена из медицинских карт и представлена в соответствии с системой анатомической терапевтической химической классификации. Пациенты, не входящие в контроль-

ную группу, помимо базовой фармакологической терапии последствий COVID-19, использовали по показаниям препараты для коррекции ИБС и артериальной гипертензии: кардиоселективные β -адреноблокаторы — Бисопролол (C07AB07), Метопролол (C07AB02), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — Эналаприл (C09AA02), Лизинаприл (C09AA03), диуретики — Торасемид (C03CA04), Фуросемид (C03CA01), блокатор медленных кальциевых каналов — Амлодипин (C08CA01).

К исследованию были допущены 183 пациента, все они перенесли пневмонию, спровоцированную инфекцией COVID-19, включая группы с ИБС ($n=18$), артериальной гипертензией (АГ, $n=92$), комбинированным наличием этих заболеваний (АГ и ИБС, $n=38$) и контрольную группу без этих заболеваний (К, $n=35$). Исключены из исследования 224 пациента из-за наличия клинической тревоги или депрессии ($n=43$), тяжелых патологий опорно-двигательного аппарата или ЦНС ($n=96$), обострения хронических заболеваний ($n=77$), отсутствия мотивации, из-за отказа от проведения тестирования ($n=26$).

Пол пациентов фиксировали из медицинской карты. Возраст рассчитывали от даты рождения до поступления на стационар в годах. Массу тела (кг) измеряли с помощью цифровых весов, а рост — ростометром (м). ИМТ рассчитывали как отношение массы тела и роста в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Функциональные показатели оценивали при поступлении в отделение и после реабилитации, на основании разницы показателей вычисляли степень их изменения. Пройденное расстояние оценивали в метрах при ходьбе по коридору до первых признаков утомления. Кистевую динамометрию оценивали с помощью кистевого динамометра в килограммах (цифровой ручной динамометр «КУТО5049», Китай) в положении сидя при согнутом локте в 90° (как в работе [15]). Дыхательную функцию оценивали по произвольной задержке дыхания на вдохе в положении сидя в секундах (как в работе [2]). Степень поражения легочной ткани оценивали при поступлении в отделение реабилитации на основании результатов КТ. Оценка была представлена в процентах согласно клиническим рекомендациям: 0–25% (КТ₁); 25–50% (КТ₂); 50–75% (КТ₃); >75% (КТ₄) [5].

Дисперсионный анализ (Anova) был проведен для оценки значимости различий между группами по показателям функциональных возможностей (пройденное расстояние, кистевая динамометрия

и время задержки дыхания), в случае номинальных переменных (пол, КТ) различия оценивали с помощью теста χ^2 .

Для оценки различий между группами в степени изменения функциональных возможностей с учетом влияния ключевых факторов, таких как пол, возраст, ИМТ и степень поражения легочной ткани, использовали множественный регрессионный анализ. В рамках этого анализа были рассмотрены три модели: модель 1 оценивала показатели функциональных возможностей до реабилитации; модель 2 — после реабилитации; модель 3 — изменение этих показателей между двумя этапами. Степень изменения показателей функциональных возможностей оценивали в процентах по формуле: [(показатели после реабилитации — показатели до реабилитации)] : [показатели до реабилитации] · 100. В качестве предикторов во всех моделях выступали переменные: группа пациентов (с артериальной гипертензией, ИБС, с комбинацией этих

заболеваний и контрольная группа), пол (мужской, женский), возраст, ИМТ и степень поражения легочной ткани. Этот подход позволил не только оценить различия в функциональных способностях между группами до и после реабилитации, но и проанализировать роль этих факторов в степени изменений в процессе реабилитации. Значения $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми. Все статистические расчеты проводили с использованием программного обеспечения JASP (Version 0.14.1).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные о 183 пациентах, принявших участие в исследовании: 64% — женщины, средний возраст пациентов — 66,1 года, у всех участников в среднем был ИМТ $27,8 \pm 3,7$ кг/м². В группе АГ мужчин было значительно меньше, чем в группе АГ и ИБС (27% против 50% соответственно, $p < 0,01$) и группе К (45% против 50% соответственно, $p < 0,01$). Пациенты

Таблица 1

Демографические данные, функциональные возможности и степень поражения лёгочной ткани у пациентов по группам сравнения, среднее (SD)

Переменная	Группы									
	общая выборка	n	ИБС	n	АГ	n	АГ и ИБС	n	К	n
<i>Демографические переменные</i>										
Пол, чел. (% мужчин)	35%	183	38%	19	27% ^{3)*, 4)*}	92	50% ^{2)*}	38	45% ^{2)*}	35
Возраст, лет	66,1 (9,2)	183	70,5 (8) ^{2)*, 4)*}	19	65,3 (10) ^{1)*}	92	68,1 (6,6) ^{4)*}	38	63,9 (9,4) ^{1)*}	35
ИМТ, кг/м ²	27,8 (3,7)	183	29,6 (5) ^{4)*}	19	27,5 (3,4)	92	27,4 (3,3) ^{4)*}	38	27,7 (3,6) ^{1)*, 3)*}	35
<i>Пройденное расстояние</i>										
До реабилитации, м (SD)	43,3(42,9)	183	16,3 (15,7) ^{2)*, 3)*, 4)*}	18	41,4 (38,8) ^{1)*, 4)*}	92	45,4 (36,1) ^{1)*}	38	59,8 (60,3) ^{1)*, 2)*}	35
После, м (SD)	139,1(94,6)	172	94,2(90,9) ^{2)*}	18	155,5(93,6) ^{1)*, 3)*}	86	135,2(76,4) ^{2)*}	38	125,2 (111,9)	30
<i>Кистевая динамометрия</i>										
До реабилитации, кг (SD)	21,3 (10,6)	143	15,1 (6,6) ^{2)*}	11	22,7 (10,8) ^{1)*}	84	20,1 (9,6)	22	20,5 (11,3)	26
После, кг (SD)	23,6 (9,9)	123	20 (8,6)	10	25,6 (10,2) ^{3)*}	74	20,4 (8,5) ^{2)*}	11	21,1 (9,1)	28
<i>Задержка дыхания на вдохе</i>										
До реабилитации, с (SD)	14,3 (7,4)	173	12 (2,9)	17	15,2 (5,3)	89	12,6 (6,1)	35	14,7 (7,1)	32
После, с (SD)	21,1 (10,2)	133	18, (5,6)	10	20,6 (12,2)	76	20,2 (8,2)	18	23,6 (6,4)	29
<i>Степень поражения легочной ткани</i>										
КТ ₁ , %	11	11	11	2	3 ^c	2	11 ^{2)*, 4)*}	4	6 ^c	2
КТ ₂ , %	29	54	17	3	25	23	53	20	23	88
КТ ₃ , %	46	86	50	9	53	49	21	8	57	220
КТ ₄ , %	17	32	22	4	17	19	16	6	14	55

Примечание. Буквенный индекс указывает на статистически значимые различия при сравнении групп (test Анова): ^{1)*} ИБС — пациенты с ИБС; ^{2)*} АГ — пациенты с артериальной гипертензией; ^{3)*} АГ и ИБС — пациенты с ассоциированной ИБС и артериальной гипертензией; ^{4)*} — контрольная группа, пациенты без ИБС и АГ; ^{1)*, 2)*, 3)*, 4)*} $p < 0,01$; КТ — компьютерная томография (сравнение групп с помощью χ^2).

группы ИБС были старше остальных пациентов (70,5 лет против 63,9–65,3 года, $p < 0,01$). ИМТ был значимо ниже в группе К, чем в группе ИБС (27,7 против 29,6 соответственно, $p < 0,01$), и выше, чем в группе АГ и ИБС (27,7 против 27,3 соответственно, $p < 0,01$).

При поступлении в отделение реабилитации пациенты группы К проходили расстояние сравнительно большее, чем пациенты группы ИБС (на 43,5 м, $p = 0,003$) и группы АГ (на 18,4 м, $p = 0,044$), в то же время пациенты группы ИБС проходили меньшее расстояние, чем пациенты группы АГ (на 25,1 м, $p = 0,008$) и группы ИБС и АГ (на 29,1 м, $p = 0,002$). После реабилитации пациенты группы АГ проходили значительно большее расстояние, чем пациенты группы ИБС (на 61,3 м, $p = 0,002$) и группы АГ и ИБС (на 20,3 м, $p = 0,002$).

При поступлении в отделение реабилитации результаты динамометрии были выше в группе АГ в сравнении с группой ИБС (на 7,6 кг, $p = 0,024$), а после реабилитации были выше в группе АГ в сравнении с группой К (на 5,2 кг, $p = 0,042$).

Степень поражения легочной ткани в среднем была меньше у пациентов группы АГ и ИБС в сравнении с пациентами группы АГ ($\chi^2 = 15,360$, $df = 3$, $p = 0,002$) и группы К ($\chi^2 = 10,938$, $df = 3$, $p = 0,012$) и не различалась с группой ИБС.

После добавления в анализ данных возраста, ИМТ и степени поражения легочной ткани, а так-

же пола, множественные регрессионные модели показали, что пациенты группы К до реабилитации (модель 1, табл. 2) проходили большее расстояние, чем пациенты группы АГ ($\beta = -19,183$; $p = 0,050$), хотя показатели кистевой динамометрии были выше в группе АГ, чем в группе К ($\beta = 3,735$; $p = 0,050$).

После реабилитации (модель 2, см. табл. 2) значение пройденного расстояния ($\beta = 40,435$; $p = 0,024$) и степень его изменения ($\beta = 47,337$; $p = 0,016$) были выше в группе АГ в сравнении с группой К (модель 3, см. табл. 2). Прирост функциональных возможностей по всем исследуемым показателям был статистически значим во всех группах пациентов ($p < 0,001$). Весомый эффект взаимодействия переменных (группа \times оценка до и после реабилитации) был выявлен только по показателю пройденного расстояния ($\beta = 34,74$; $p = 0,02$), что говорит о большем изменении последнего в группе АГ по сравнению с другими группами. По остальным показателям значимых эффектов взаимодействия не было выявлено, что говорит о схожих тенденциях восстановления в сравниваемых группах (рисунок).

Данное исследование рассматривает динамику показателей функциональных возможностей во время реабилитации после COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС, пациентов с АГ и контрольной группой. Вопреки тому, что можно было ожидать, пациенты с АГ имеют схожую или луч-

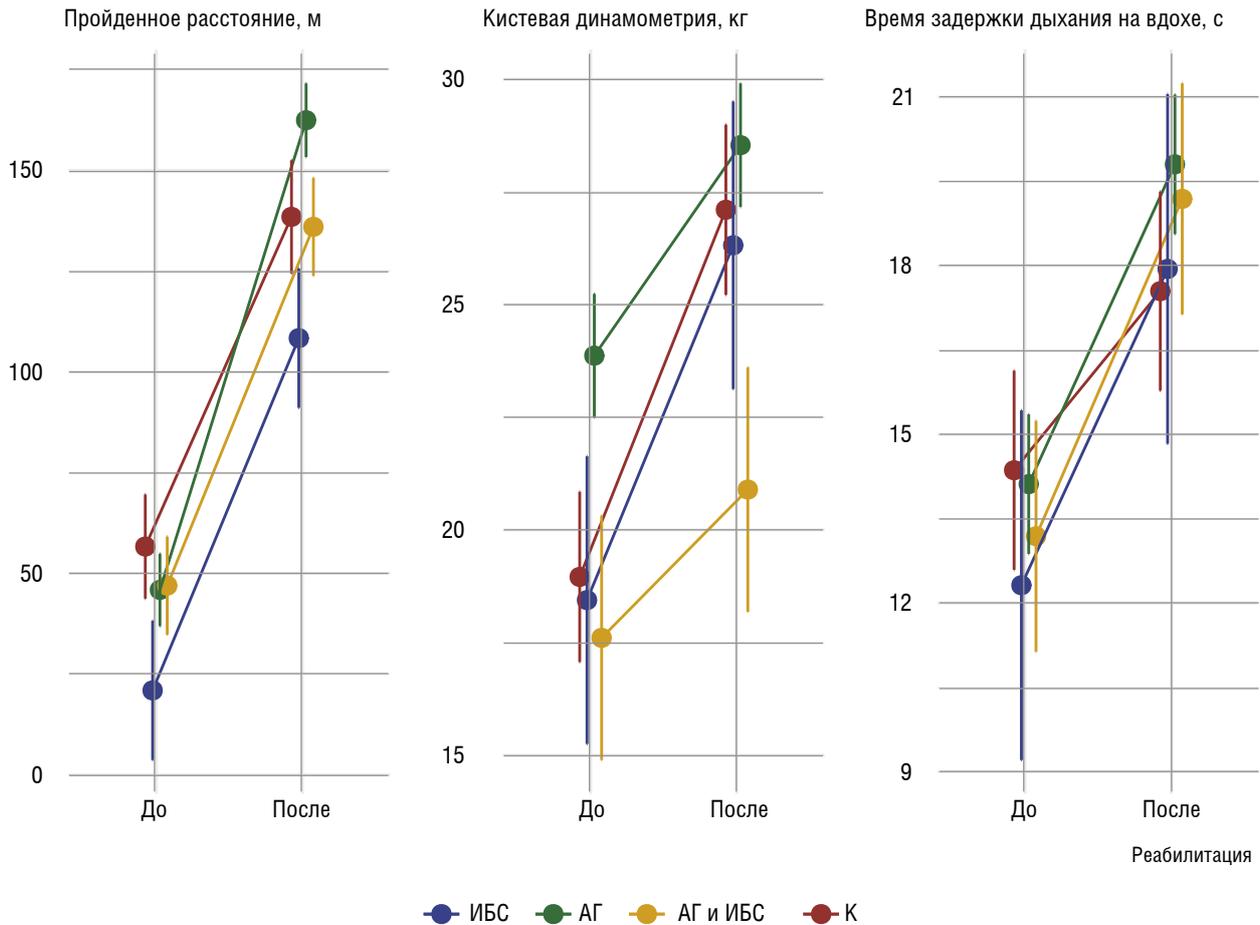
Таблица 2

Анализ различий функциональных возможностей между группами пациентов

Группы сравнения*	Множественные регрессионные модели**					
	модель 1		модель 2		модель 3	
	β	p	β	p	β	p
<i>Пройденное расстояние, м</i>						
ИБС	-29,397	0,062	7,344	0,762	28,741	0,326
АГ	-19,183	0,050	40,435	0,024	47,337	0,016
АГ и ИБС	-8,489	0,458	-0,492	0,979	21,098	0,359
<i>Кистевая динамометрия, кг</i>						
ИБС	-0,368	0,887	-0,261	0,925	2,432	0,227
АГ	3,735	0,050	2,565	0,185	-1,785	0,126
АГ и ИБС	0,536	0,731	-1,38	0,519	0,486	0,685
<i>Время задержки дыхания на вдохе, с</i>						
ИБС	-1,972	0,240	-3,956	0,568	-0,592	0,925
АГ	0,527	0,690	-3,075	0,345	-3,395	0,316
АГ и ИБС	-0,685	0,661	-0,261	0,958	0,717	0,876

* Референтная группа сравнения — группа К; ** все модели скорректированы по полу, возрасту, ИМТ, степени поражения легочной ткани.

Примечание. β — стандартизированный коэффициент регрессии; полужирным шрифтом выделены переменные, где $p \leq 0,05$.



Показатели функциональных возможностей до и после реабилитации по группам: ИБС, артериальная гипертензия (АГ), комбинированное наличие этих заболеваний (ИБС и АГ) и контрольная группа (К) без этих заболеваний.

Указаны маргинальные средние (*marginal means*) значения и стандартная ошибка. Значения скорректированы по полу, возрасту, ИМТ и степени поражения лёгочной ткани

шую динамику восстановления функциональных возможностей в процессе реабилитации после COVID-19 по сравнению с контрольной группой, не имевшей таких заболеваний. Наличие ИБС, как отдельно, так и в сочетании с АГ, не является фактором снижения эффективности реабилитации.

Интересно, что присутствие АГ не демонстрирует негативного влияния на функциональные показатели после реабилитации. Обычно взаимодействие гипертензии и COVID-19 носит отрицательный и двунаправленный характер [9, 17]. Наличие АГ у пациентов после COVID-19, как правило, связано со снижением функциональных способностей [10] и частотой попадания в отделение интенсивной терапии, а также со смертностью [4]. В то же время, одно из исследований показывает, что связь тяжелого течения COVID-19 с АГ почти полностью объясняется известными факторами риска, включая пожилой возраст и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ХБП [19]. По мнению

N. Vasanthakumar (2020), использование бета-адренергических блокаторов может способствовать положительному воздействию на процесс выздоровления, начиная от снижения вирусной нагрузки и улучшения оксигенации до сокращения риска осложнений у больных COVID-19 [16]. Метаанализ из 40 исследований, посвящённый связи благоприятных исходов с приемом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с АГ, заболевших COVID-19, также показал, что пациенты, принимающие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, имеют лучший прогноз [13]. В нашем исследовании пациенты, помимо базовой противовирусной терапии, для коррекции ИБС и АГ принимали по показаниям кардиоселективные β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Такой подход был направлен на минимизацию сердечно-сосудистых рисков и поддержание оптимального АД, что, согласно исследованиям [13, 16], может способствовать более благоприятному прогнозу выздо-

ровления после COVID-19 и, возможно, влиять на функциональные возможности.

В данном исследовании среди пациентов с АГ женщин было значительно больше, чем мужчин, а пациенты с ИБС были в среднем старше других пациентов. Хотя половой диморфизм играет ключевую роль в патогенезе COVID-19, что связывается с ролью половых гормонов (например, эстрогенов), которые облегчают переносимость заболевания COVID-19 у женщин за счет их влияния на иммунный ответ, это преимущество уменьшается с возрастом [12]. Уже после наступления постменопаузы (а в нашем исследовании средний возраст женщин составлял 66,1 года, что соответствует постменопаузальному статусу) у женщин, различия с мужчинами в заболеваемости COVID-19 становятся незначительными [14]. Это, в частности, указывает на сниженную роль пола на исходы реабилитации в нашем исследовании.

Исследования показывают, что сила хвата кисти является хорошим независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин. Достаточно низкий общий уровень силы хвата у всех пациентов (<16 для женщин и <27 для мужчин [18]) в нашем исследовании (см. табл. 1) может указывать на снижение общих функциональных возможностей. Это снижение может происходить за счет заболеваний, связанных с возрастом, или на фоне сопутствующих патологий, которые влияют на общее состояние организма, поскольку сила хвата кисти в большей степени указывает на общее состояние здоровья, чем непосредственно на состояние нервно-мышечной функции [18]. В нашем исследовании обнаружено, что пациенты с ИБС, большинство из которых были мужчинами пожилого возраста, имели более низкую силу хвата по сравнению с другими группами, что может указывать на сниженную физическую функцию у этих пациентов после перенесенного COVID-19, увеличивая риски для их здоровья. Хотя восстановление мышечной силы было схожим во всех группах пациентов, отсутствие данных о начальной физической подготовленности и уровне двигательной активности до госпитализации усложняет полное понимание факторов, которые могут влиять на восстановление мышечной силы после реабилитации от COVID-19.

В нашем исследовании, несмотря на то, что основное нарушение при COVID-19 связано с поражением легких, влияющим на чувствительность хеморефлекса [7] и функциональные возможности при ходьбе [3], а также со снижением времени за-

держки дыхания [2], был обнаружен интересный паттерн: пациенты с АГ и лица контрольной группы демонстрировали лучшие функциональные показатели, несмотря на более серьезное поражение легочной ткани, по сравнению с пациентами, у которых АГ сочеталась с ИБС. Как было показано выше, медикаментозное лечение может положительно влиять на восстановление после COVID-19 [13, 16] пациентов с АГ и ИБС, однако, скорее всего, структурные повреждения сердечно-сосудистой системы при ИБС в сочетании с поражением дыхательной системы при COVID-19 приводят к более тяжелым последствиям [6, 11, 13].

Недостатками исследования являются отсутствие полноценного анализа фармакологической терапии (включая, например, дозировку, длительность приема препаратов) и невозможность оценки уровня физической подготовленности/физической активности пациентов до заболевания. Эти факторы могут оказывать дополнительное влияние на динамику функциональных показателей. Также важно обеспечить продолжительное наблюдение за пациентами после завершения интенсивной фазы реабилитации, чтобы отслеживать долгосрочные исходы и своевременно корректировать реабилитационные вмешательства при необходимости.

Тем не менее, комплексный анализ, учитывающий пол, возраст, ИМТ и степень поражения легочной ткани, делает наше исследование ценным для клинической практики, предоставляя полученные важные сведения о восстановлении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после COVID-19.

Выводы

Исследование показывает, что пожилые пациенты с артериальной гипертензией могут иметь равные или даже более высокие темпы восстановления функциональных возможностей в процессе реабилитации после COVID-19 по сравнению с контрольной группой без таких заболеваний. Наличие ИБС, как отдельно, так и в сочетании с артериальной гипертензией, не является фактором снижения эффективности реабилитации. Можно предположить, что другие факторы (например, фармакологическое сопровождение и/или физическая подготовленность/физическая активность до заболевания), отличные от наличия этих конкретных заболеваний, могут играть более существенную роль, чем присутствие данных заболеваний, в процессе восстановления после COVID-19 у пожилых пациентов. На практическом уровне это допол-

няет текущие рекомендации по реабилитации после COVID-19 [5], позволяя включить в них компоненты, нацеленные на индивидуализацию терапевтического подхода и фармакологического сопровождения, учитывая положительные тенденции восстановления у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Борчев К.Ф., Бондарев Д.В., Муромцев А.Б., Печерная Н.В. Изменения дыхательной и физической функций у пациентов среднего и пожилого возраста, перенесших COVID-19, после программы комплексной реабилитации // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 6. С. 934–940. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.016>
2. Борчев К.Ф. Ассоциация степени поражения легочной ткани с временем произвольной задержки дыхания у взрослых лиц, перенесших COVID-19 // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 4. С. 307–316. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z115>
3. Борчев К.Ф. Связь степени поражения легочной ткани с функциональными возможностями больных пневмонией // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 4. С. 307–316. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z165>
4. Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2022. Т. 99, № 3. С. 287–299. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>
5. Временные методические рекомендации: Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022), утв. Минздравом России. М., 2022. С. 264.
6. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? // Артериальная гипертензия. 2020. Т.26. № 2. С. 124–132.
7. Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study // J. Appl. Physiol. 2021. Vol. 130, № 5. P. 1470–1478. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00710.2020>
8. Benzing V., Nosrat S., Aghababa A. et al. Staying Active under Restrictions: Changes in Type of Physical Exercise during the Initial COVID-19 Lockdown // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2021. Vol. 18, № 22. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212015>
9. Chen H., Peng J., Wang T. et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in hypertension: Review and update in the era of COVID-19 pandemic // Biochem. Pharmacol. 2023. Vol. 208. P. 115370. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115370>
10. Cunha E.F.D., Silveira M.S., Milan-Mattos J.C. et al. Cardiac Autonomic Function and Functional Capacity in Post-COVID-19 Individuals with Systemic Arterial Hypertension // J. Personal. Med. 2023. Vol. 13, № 9. P. 1391. <https://doi.org/10.3390/jpm13091391>
11. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // Lancet. Respiratory Med. 2020. Vol. 8, № 4. P. e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
12. Gagliardi M.C., Tieri P., Ortona E., Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19 // Cell. Death Discov. 2020. Vol. 6. Article number: 37. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0276-1>
13. Liang C., Zhang W., Li S. et al. Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis // Med. Clin. 2021. Vol. 156, № 11. P. 547–554. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.017>
14. Liu D., Ding H. L., Chen Y. et al. Comparison of the clinical characteristics and mortalities of severe COVID-19 patients between pre- and post-menopause women and age-matched men // Aging. 2021. Vol. 13, № 18. P. 21903–21913. <https://doi.org/10.18632/aging.203532>
15. Tuzun S., Keles A., Okutan D. et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19 // Europ. J. Phys. Rehab. Med. 2021. Vol. 57, № 4. P. 653–662. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06563-6>
16. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients // BioEssays: News Rev. Molecul. Cell. Developmen. Biol. 2020. Vol. 42, № 11. P. e2000094. <https://doi.org/10.1002/bies.202000094>
17. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A. et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection // Europ. J. Int. Med. 2020. Vol. 76. P. 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
18. Wu Y., Wang W., Liu T., Zhang D. Association of Grip Strength with Risk of All-Cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancer in Community-Dwelling Populations: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies // J. Amer. Med. Direct. Ass. 2017. Vol. 18, № 6. P. 551.e17–551.e35. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.03.011>
19. Yamazaki O., Shibata S. Severe COVID-19 and preexisting hypertension: a matter of age? // Hypertension Res.: Official J. Japanese Soc. Hypertens. 2022. Vol. 45, № 9. P. 1523–1525. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00978-1>

Поступила в редакцию 23.01.2024

После доработки 05.03.2024

Принята к публикации 25.03.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 122–129

K.F. Borchev¹, E.O. Shirshova², A.S. Solodovnik², D.V. Bondarev³

FUNCTIONAL RECOVERY IN OLDER INPATIENTS WITH HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE POST-COVID-19

¹ Central City Clinical Hospital, 3 Letniya str., Kaliningrad 236005, e-mail: k.f.borchev@gmail.com;

² Imanuel Kant Baltic Federal University, 14B A. Nevsky str., Kaliningrad 236016; ³ Gerontology Research Center, Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, P.O. Box 35 (Viv 159), Jyväskylä 40014, Finland

Understanding the recovery process of functional abilities post-COVID-19 in older inpatients with arterial hypertension and ischemic heart disease is important for optimising health-care delivery and resources. Participants in this study were individuals undergoing hospital-based rehabilitation following COVID-19 (average age 66, $n=183$). They were categorised into groups with arterial hypertension ($n=92$), ischemic heart disease ($n=18$), both conditions

($n=38$), and a control group without these diseases ($n=35$). Functional abilities were assessed via the distance walked until signs of exhaustion (meters), handgrip strength (kilograms), and breath-holding time (seconds). Multiple regression analysis revealed that inpatients with arterial hypertension walked shorter distances ($\beta=-19,183$; $p=0,050$) but showed higher handgrip strength ($\beta=3,735$; $p=0,025$) compared to the control group. Post-rehabilitation, inpatients with hypertension demonstrated greater performance ($\beta=40,435$, $p=0,024$) and better improvement rates ($\beta=47,337$; $p=0,016$) in walked distance than those in the control group. Significant interaction effects between groups and pre-/post-rehabilitation changes were observed only for walking distance ($\beta=34,74$; $p=0,02$), with no significant interactions found for other measures. The findings indicate that older inpatients with arterial hypertension may experience comparable or enhanced recovery of functional abilities post-COVID-19. The presence of ischemic heart disease, alone or combined with hypertension, does not significantly impair rehabilitation outcomes compared to those without such conditions.

Key words: *post-COVID-19 rehabilitation, breath-holding, grip strength, cardiovascular diseases, walking distance, arterial hypertension, ischemic heart disease*

Д.Т. Лебедев¹, А.С. Рукавишников², Е.В. Лупашко³, Е.В. Хохлюк¹, У.Р. Сагинбаев²

МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОДИНОЧЕСТВА И СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ (обзор литературы)

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3,
e-mail: ural-spb-sag@mail.ru; ³ Городская поликлиника № 34, 197198, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, 15

Общение считается одной из базовых потребностей человека. Долгое время одиночество и социальная изоляция считались преимущественно психосоциальной проблемой. Однако в последние годы появляется все больше свидетельств о возможном влиянии одиночества и социальной изоляции на развитие и клиническое течение соматических заболеваний. Цель работы — изучение современных данных литературы о медицинских последствиях одиночества и социальной изоляции у лиц пожилого возраста. Анализ данных показал, что одиночество и социальная изоляция влияют не только на психоэмоциональный статус пожилых пациентов, но и на состояние физического здоровья. Показано, что количество имеющихся социальных связей влияет на развитие и течение сахарного диабета, болезней сердца и сосудов, исходы инсульта мозга, реакции иммунной системы, среднюю продолжительность жизни, риск смерти, вызванной любыми причинами. Установлено, что уменьшение объема социальных связей влияет на риск возникновения и течение хронических неинфекционных заболеваний, что сопоставимо с действием таких общепризнанных факторов риска, как курение, употребление алкогольных напитков, гиподинамия, артериальная гипертензия, ожирение, гиперхолестеринемия, загрязнение окружающей среды, а также различные медицинские вмешательства (вакцинация, медикаментозная терапия и т. п.). Социальная изоляция влияет на риск госпитализации и частоту обращений за амбулаторной помощью, плохая социализация увеличивает риск смерти от сердечного приступа. Результаты исследования показывают, что одиночество и социальная изоляция пожилых пациентов имеют определенные медицинские последствия, которые нужно учитывать при ведении данной категории лиц.

Ключевые слова: одиночество, социальная изоляция, пожилые, душевное здоровье, физическое здоровье, обзор

По мнению психологов, потребность человека в общении является одной из базовых [4]. В своей книге «Планета людей» Антуан де Сент-Экзюпери называл общение единственной настоящей роско-

шью («Il n'est qu'un luxe véritable, et c'est celui des relations humaines»). Без нормального общения невозможны адаптация человека в обществе, сохранение его духовного и физического здоровья, формирование личности индивидуума [4]. Первая попытка взглянуть на проблему одиночества с научной точки зрения была сделана психотерапевтом и психоаналитиком Фридой Фромм-Райхман (Frieda Fromm-Reichmann) в 1959 г. [24]. Долгое время одиночество и социальная изоляция считались преимущественно психосоциальной проблемой. В частности, было показано, что социальная изоляция и одиночество ускоряют развитие когнитивных нарушений, повышают риск возникновения деменции [36, 42] и болезни Альцгеймера [8]. Было доказано, что у лиц пожилого возраста социальная изоляция и одиночество являются независимыми факторами риска развития депрессии и тревоги [22]. Однако в последние годы появляется все больше свидетельств о возможном влиянии одиночества и социальной изоляции на развитие и течение соматических заболеваний [48]. Учитывая, что лица пожилого возраста сильно страдают от воздействия этих факторов [23], изучение медицинских последствий одиночества и социальной изоляции у пациентов пожилого возраста является актуальным и практически значимым.

Цель исследования — изучение и анализ современных данных научной литературы о медицинских последствиях одиночества и социальной изоляции у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели использовали теоретические методы исследования (индукция, дедукция, анализ и синтез). Анализировали и обобщали актуальные данные литературы о роли одиночества и социальной изоляции в современном

обществе, оценивали их возможное влияние на состояние здоровья пациентов старших возрастных групп. Изучали печатные работы, которые находились в открытом доступе и индексировались базами данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Результаты и обсуждение

Анализ данных литературы показывает, что биопсихосоциальная природа человека не позволяет ему нормально жить и развиваться вне социума. Социализация, то есть адаптация личности к определенным условиям жизни в сообществе, является жизненно необходимой [5]. Для древних цивилизаций изгнание члена сообщества считалось почти столь же суровым наказанием, как и смертная казнь. Лишение контактов и социальной поддержки со стороны общества, разрыв с семьей причиняли изгою сильнейшие нравственные страдания. Кроме того, возможность его физического выживания в отрыве от привычного сообщества представлялась весьма проблематичной [1].

Ключевым фактором социализации является коммуникация [6]. Ее не следует сводить к простому процессу приема и передачи информации. Коммуникация позволяет создать некую новую общность, добиться определенной степени взаимопонимания между участниками общения, произвести взаимное наложение сфер личного опыта, обеспечить коммуникативное взаимодействие [7]. Роль коммуникации в процессе социализации заключается в обмене опытом не только между разными людьми, но и между разными поколениями, включая опыт прошлых эпох, который может быть донесен через соответствующие носители информации [6]. Поскольку коммуникация удовлетворяет целый ряд социальных, познавательных, культурных, творческих и иных потребностей человека [6], ограничение возможностей социальной коммуникации может приводить к социальной изоляции и вызывать у человека чувство одиночества [3].

Зарубежные авторы обозначают термином «одиночество» (loneliness) болезненные негативные эмоции, вызванные ощущением недостатка имеющихся социальных связей. В западной литературе это слово не использовали вплоть до начала XIX в. [10]. Возможно, это было обусловлено тем, что до этого периода времени одинокие люди не выживали или были достаточно религиозны, чтобы ощущать поддержку божественных сил, позволяющих им не чувствовать себя по-настоящему

одинокими. Однако по мере развития общества, нарастания индивидуализма и ослабления религиозности проблема одиночества стала приобретать угрожающие масштабы [10].

Обсуждая проблему одиночества, нужно понимать его отличия от уединения (solitude), социальной изоляции и депрессии (таблица) [29]. Как видно из данных таблицы, в отличие от одиночества, уединение представляет собой осознанный выбор человека, при котором он предпочитает оставаться наедине с собой и избегает контактов с окружающими людьми [31]. В то же время, социальная изоляция является следствием ухудшения физического состояния пациента, приводящего к потере мобильности и сужению возможного круга общения [20, 51]. Следует понимать, что не все случаи социальной изоляции сопровождаются появлением чувства одиночества. В то же время, не все люди, которые ощущают себя одинокими, имеют существенно ограниченный перечень доступных социальных контактов («одиночество в толпе») [42]. Одиночество следует отличать от депрессии, под которой понимают негативное настроение пациента, сочетающееся с различными соматическими симптомами [29].

В современном индустриально развитом обществе одиночество является распространенной проблемой. В частности, средняя доля лиц с умеренно выраженным одиночеством составляет порядка 61%, причем в зависимости от дизайна исследования и применяемых методов диагностики этот показатель варьирует в пределах 31–100%. Доля случаев тяжелого одиночества составляет более 9% от общего числа обследуемых, причем у лиц пожилого возраста, проживающих в интернатах и домах престарелых, этот показатель достигает 35% [26]. Убедительных данных о влиянии пола пациентов на распространенность одиночества до настоящего времени не выявлено [29], однако некоторые авторы указывают на несколько более частое наличие этой проблемы у женщин по сравнению с мужчинами [26]. Данные о влиянии пожилого возраста на развитие синдрома одиночества неоднозначны: некоторые исследователи считают, что пожилой возраст способствует возникновению этой проблемы [59], другие отрицают наличие такого влияния [16]. Однако роль пожилого возраста в развитии и усугублении социальной изоляции не вызывает сомнений [27].

Зарубежными авторами разработан целый ряд методов, позволяющих формализовать процесс диагностики синдрома одиночества и повысить

Характерные параметры одиночества, уединения, социальной изоляции и депрессии (по S. Groer, с дополнениями, 2022) [29]

Сопоставляемые признаки	Одиночество	Уединение	Социальная изоляция	Депрессия
Душевное или физическое состояние	Негативное душевное состояние	Позитивное душевное состояние	Плохое физическое состояние	Негативное душевное состояние наряду с соматической симптоматикой
Состояние окружения пациента	Возможно «одиночество в толпе», расширение эмоциональных связей с людьми уменьшает ощущение одиночества	Для достижения уединения человек должен быть физически изолирован от других членов сообщества	По объективным причинам контакты с другими людьми резко ограничены, вплоть до их полного отсутствия	Независимо от наличия или отсутствия социальных контактов, общение с людьми не способно вывести пациента из состояния депрессии
Субъективный или объективный характер имеющейся проблемы	Субъективный	Состояние не воспринимается как проблема	Объективный	Имеется не только субъективная, но и объективная симптоматика
Окружающее сообщество	Человек живет вне окружающего сообщества	Человек предпочитает находиться вне сообщества	Отсутствует по объективным причинам	Может быть любым
Причины развития	Отсутствие удовлетворенности имеющимися отношениями с окружающими	Собственный осознанный выбор	Потеря мобильности по объективным причинам (заболевание, инвалидность, безработица и др.)	Воздействие стрессорных факторов, неприятных событий в жизни; также может быть вызвано одиночеством
Эмоциональное состояние и/или наличие дистресса	Человек грустит из-за наличия одиночества	Человек находится в состоянии умиротворения и доволен сложившейся ситуацией	Человек ощущает печаль, беспокойство и одиночество	Ощущение психологической подавленности
Последствия	Постоянное воспроизведение чувства уныния и опустошенности	Внутренний покой и умиротворенность	Зависит от качества медико-социальной и психологической адаптации к текущей социальной ситуации	Прогноз неоднозначный, при недостаточной эффективности лечения может принимать тяжелое, рецидивирующее течение и формировать суицидальные наклонности

объективность и точность оценки состояния пациентов [51]: измерительные инструменты компании по прекращению одиночества (Campaign to End Loneliness Measurement Tool); шкала одиночества Де Йонга Гирвелда (De Jong Gierveld Loneliness Scale); пересмотренная шкала одиночества Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (Revised University of California Los Angeles Loneliness Scale, UCLA-LS); шкала одиночества Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе из трех пунктов (Three-item University of California Los Angeles Loneliness Scale, UCLA-LS); шкала одиночества Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе из четырех пунктов (Four-item University of California Los Angeles Loneliness Scale, UCLA-LS); опросник из одного пункта для прямой оценки одиночества, разработанный офисом национальной статистики Великобритании (Single-Item Questions, The Direct Measure of Loneliness) и др.

При исследовании одиночества отечественные авторы чаще всего прибегают к Шкале субъективного ощущения одиночества (UCLA Loneliness Scale), разработанной Д. Расселлом (D. Russell), Л. Пепло (L. Peplau) и М. Фергюсоном (M. Ferguson) в 1978 г. Исходную версию опросника пересматривали в 1980 и 1996 гг. Все версии опросника были адаптированы для русскоязычных пользователей, в том числе последняя, третья версия — И.Н. Ишмухаметовым в 2006 г. [2]. Опросник состоит из 20 вопросов, на каждый из которых может быть выбран один из четырех вариантов ответа. За каждый ответ начисляется определенное количество баллов, затем их суммируют в итоговую оценку, которая может варьировать от 0 до 60 баллов. Чем выше оценка, тем сильнее выражено одиночество.

Достаточно долгое время одиночество и социальная изоляция пациентов считались психосоциальными проблемами, не особо затрагивающими соматическое здоровье. Однако исследования последних лет показали, что это не так. Наличие одиночества и социальной изоляции негативно влияет на среднюю продолжительность жизни человека, способствует развитию целого ряда заболеваний и патологических состояний [58]. В ходе крупных популяционных исследований было показано, что исходно здоровые люди, имеющие большое количество социальных связей, живут в среднем дольше, чем те, которые страдают от одиночества, социальной изоляции и недостаточно хороших отношений с окружающими [32, 46, 49].

Одно из самых крупномасштабных продольных эпидемиологических исследований, демон-

стрирующих взаимосвязь социальных связей и риска смерти от любых причин, было проведено в 1979 г. Результаты этого исследования показали, что люди, у которых отсутствовали социальные связи, умирали в период наблюдения в 2 раза чаще, чем пациенты сопоставимого возраста, здоровья и социально-экономического статуса, имеющие более тесные социальные связи [11]. Проведенный позднее метаанализ данных 148 исследований показал, что наличие социальных связей на 50% увеличивает шансы на выживание за 7,5-летний период наблюдения [32]. Влияние социальных связей сопоставимо, а иногда и сильнее, чем воздействие таких общепризнанных факторов риска, как курение, употребление алкогольных напитков, гиподинамия, повышение АД, ожирение, гиперхолестеринемия, загрязнение окружающей среды и некоторые медицинские вмешательства (вакцинация, антигипертензивная терапия тяжелой артериальной гипертензии, реабилитация и т. п.) [32, 45]. Позднее указанные закономерности были подтверждены другими исследователями, которые подтвердили роль социальных связей в снижении риска преждевременной смерти, что позволяет считать социальные связи независимым фактором риска смерти от любых причин, включая смерть, вызванную болезнями [34].

Существуют убедительные доказательства влияния социальных взаимосвязей на исходы болезней сердца и сосудов, а также инсульта мозга [33, 42]. Исследования ряда авторов показывают, что социальная изоляция и одиночество значительно увеличивают риск развития указанной патологии [15, 42]. В частности, метаанализ 16 независимых продольных исследований показал, что неудовлетворительные социальные отношения (социальная изоляция, низкая социальная поддержка и одиночество) сопровождалась увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 29%. При этом риск инсульта мозга возрастал на 32% [56]. Обращало на себя внимание, что если в детстве пациент находился в социальной изоляции, то в будущем у него наблюдали повышенный риск развития ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета [14, 15, 21]. Все это позволило Американской кардиологической ассоциации прийти к выводу, что социальная изоляция и одиночество являются частыми и недостаточно оцененными факторами риска болезней сердечно-сосудистой системы [15].

По сравнению с людьми, которые отрицают наличие у них социальной изоляции, пациенты с ХСН, страдавшие от высокого уровня одиночества, имели повышенный риск госпитализации

на 68%, увеличенный на 57% риск обращения в отделение неотложной помощи. Также они на 26% чаще обращались за амбулаторной медицинской помощью [40]. Метаанализ 13 исследований с участием больных с сердечной недостаточностью показал, что плохая социализация на 55% увеличивает риск первичной и повторной госпитализации [28]. Имеются также данные о том, что социальная изоляция людей, особенно тех, кто проживает в одиночестве, может снижать частоту госпитализации, но увеличивать риск смерти от сердечного приступа. Предполагается, что пациенты, проживающие вместе с другими людьми и имеющие достаточное количество социальных связей, могут более оперативно реагировать на развитие сердечного приступа, что облегчает их доступ к необходимой медицинской помощи и снижает риск летального исхода [50].

В долгосрочной перспективе высокий уровень социальной поддержки на 36% снижает риск повышения АД [30]. При этом роль социальной изоляции в развитии артериальной гипертензии оказалась даже выше, чем у сахарного диабета [60]. Ранние стадии артериальной гипертензии могут длительное время протекать бессимптомно, что приводит к запоздалой диагностике этого заболевания и увеличению вероятности осложнений. Однако у пожилых пациентов, имеющих эмоциональную поддержку со стороны семьи и друзей, более широкий доступ к информации, касающейся здоровья, снижается риск наличия нераспознанной и неконтролируемой артериальной гипертензии [19].

Объем имеющихся социальных связей коррелирует с эффективностью контроля артериальной гипертензии. Регулярное участие пациента в двух и более социальных группах или сообществах по интересам [54], эмоциональная и информационная поддержка со стороны семьи и друзей, наличие профессиональных контактов, работа в общественных организациях и социальных группах сверстников [44, 47], взаимодействие с окружающими при помощи компьютерных сетей [19] увеличивают приверженность пациентов к лечению, облегчают долгосрочную корректировку их образа жизни и помогают контролировать течение артериальной гипертензии. Результаты реализации проекта NSHAP (National Social life, Health, and Aging Project — Национальный проект по социальной жизни, здоровью и старению) подтвердили влияние социальных связей на уровень АД у лиц 50 лет и старше [60].

Социальная изоляция влияет на развитие сахарного диабета и его осложнений, а также на эффективность лечения больных этим заболеванием

[12, 13, 57]. В частности, недостаток социальной поддержки [9] и одинокое проживание [41] у мужчин, а также низкая эмоциональная поддержка у женщин [43], отсутствие партнера/супруга у пациенток 70 лет и старше [53] сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, одинокое проживание повышало риск развития сахарного диабета 2-го типа у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе [38]. При этом наличие хорошо развитых социальных связей сопровождалось более высокой самооценкой собственного здоровья и более эффективным управлением сахарного диабета 2-го типа [35, 55]. Вовлеченность в процесс лечения и поддержка со стороны членов семьи пациента также помогали повысить эффективность лечения обоих типов этого заболевания [57].

Влияние социальных взаимосвязей было зафиксировано не только в отношении сахарного диабета 2-го типа, но и в отношении предиабета, макро- и микроангиопатии, диабетической нейропатии. Причем это влияние не зависело от показателей гликемического контроля, качества жизни пациентов и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. Причины и механизмы влияния социальных взаимосвязей на развитие и течение диабета не очевидны. Однако можно предположить, что большее количество социальных взаимосвязей характерно для социально активных пациентов, которые сильнее привержены к проводимому лечению. Это помогало эффективнее модифицировать образ жизни, лучше соблюдать диетические рекомендации и режим предписанной медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая более тщательный уход за стопами. В частности, метаанализ 28 исследований показал, что социальная поддержка со стороны семьи и друзей позволяла значительно повысить качество ухода пациентами за собой, активнее проверять уровень гликемии [52]. По данным американского Национального исследования здравоохранения и питания (National Health and Nutrition Examination Survey), было показано, что наличие у пациента шести и более близких друзей, по сравнению с больными, не имеющими социальных контактов, на 49% снижало риск смертности, вызванной любыми причинами [39].

Люди с ограниченными социальными связями имеют повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям. В частности, наличие социальных взаимосвязей с представителями шести и более социальных ролей (родитель, супруг/супруга, друг, член семьи, коллега по работе, членство в группе и тому подобное) в 4 раза снижало

риск заболевания простудными заболеваниями по сравнению с пациентами, имеющими контакты лишь с 1–3 представителями различных социальных ролей [17]. Также некоторые исследователи показали, что одиночество и слабая социальная поддержка сопровождаются более тяжелым течением респираторных инфекций [18, 37].

При этом влияние социальных связей на формирование иммунного ответа не зависело от исходного количества антител [18]. У людей, которые не имели связей с соседями и были одинокими, наблюдали менее эффективное формирование поствакцинального иммунитета [25].

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что одиночество и социальная изоляция влияют не только на психоэмоциональное состояние пациентов пожилого возраста, но и на состояние их здоровья. Медицинские последствия одиночества и социальной изоляции должны учитываться при разработке программ ведения пожилых пациентов с различной соматической патологией.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Егорова Т., Демидова И.А. Древнейшее изгнание как первообраз уголовного наказания в виде лишения свободы. Правовая культура в современном обществе. Могилев: Институт МВД, 2020.
- Ишмухаметов И.Н. Психометрические характеристики шкалы одиночества UCLA (Версия 3) // Computer Modell. New Technol. 2006. № 10. С. 89–95.
- Матеев Д.А. Феномен одиночества и проблема нарушения коммуникации. Новосибирск: СИБ-ПРИНТ, 2012.
- Попова К.Ф. Общение как потребность // NovaUm.Ru. 2020. № 27. С. 143–145.
- Стриганкова Е.Ю. Коммуникация и социализация в формирующемся информационном обществе: социально-философская рефлексия процессов взаимодействия // Вестн. Поволжской акад. гос. службы. 2014. № 42. С. 116–123.
- Хабидуллина З.Н. Роль коммуникации в социализации личности // Бюл. науки и практики. 2018. № 4 (11). С. 537–541.
- Якупов П.В. Коммуникация: определение понятия, виды коммуникации и ее барьеры // Вестн. университета. 2016. № 10. С. 261–266.
- Akhter-Khan S.C., Tao Q., Ang T.F.A. et al. Associations of loneliness with risk of Alzheimer's disease dementia in the Framingham Heart Study // *Alzheimers Dement.* 2021. № 17. P. 1619–1627.
- Altevers J., Lukaschek K., Baumert J. et al. Poor structural social support is associated with an increased risk of Type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study // *Diabet. Med.* 2016. № 33. P. 47–54.
- Alberti F.B. A Biography of Loneliness: The History of an Emotion. Oxford: Oxford University Press, 2019.
- Berkman L.F., Syme S.L. Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents // *Amer. J. Epidemiol.* 1979. № 109 (2). P. 186–204.
- Brinkhues S., Dukers-Muijers N.H.T.M., Hoebe C.J.P.A. et al. Socially isolated individuals are more prone to have newly diagnosed and prevalent type 2 diabetes mellitus — the Maastricht study // *BMC Publ. Hlth.* 2017. № 17 (1). P. 955.
- Brinkhues S., Dukers-Muijers N.H.T.M., Hoebe C.J.P.A. et al. Social Network Characteristics Are Associated with Type 2 Diabetes Complications: The Maastricht Study // *Diabet. Care.* 2018. № 41. P. 1654–1662.
- Caspi A., Harrington H., Moffitt T.E. et al. Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease // *Arch. Pediat. Adolesc. Med.* 2006. № 160 (8). P. 805–811.
- Cene C.W., Beckie T.M., Sims M. et al. Effects of Objective and Perceived Social Isolation on Cardiovascular and Brain Health: A Scientific Statement from the American Heart Association // *J. Amer. Heart Ass.* 2022. № 11 (16). P. 026493.
- Chawla K., Kunonga T.P., Stow D. et al. Prevalence of loneliness amongst older people in high-income countries: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2021. № 16 (7). P. 0255088.
- Cohen S., Doyle W.J., Skoner D.P. et al. Social ties and susceptibility to the common cold // *J.A.M.A.* 1997. № 277 (24). P. 1940–1944.
- Cohen S. Psychosocial Vulnerabilities to Upper Respiratory Infectious Illness: Implications for Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Perspect. Psychol. Sci.* 2021. № 16 (1). P. 161–174.
- Cornwell E.Y., Waite L.J. Social network resources and management of hypertension // *J. Hlth Soc. Behav.* 2012. № 53 (2). P. 215–231.
- Coyle C.E., Dugan E. Social isolation, loneliness and health among older adults // *J. Aging Hlth.* 2012. № 24 (8). P. 1346–1363.
- Danese A., Moffitt T.E., Harrington H. et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers // *Arch. Pediat. Adolesc. Med.* 2009. № 163 (12). P. 1135–1143.
- Domenech-Abella J., Mundo J., Haro J.M. et al. Anxiety, depression, loneliness and social network in the elderly: Longitudinal associations from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) // *J. Affect. Disord.* 2019. № 246. P. 82–88.
- Donovan N.J., Blazer D. Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Review and Commentary of a National Academies Report // *Amer. J. Geriatr. Psychiat.* 2020. № 28 (12). P. 1233–1244.
- Fromm-Reichmann F. Loneliness // *Contemp. Psychoanal.* 1990. № 26 (2). P. 305–330.
- Gallagher S., Howard S., Muldoon O.T., Whittaker A.C. Social cohesion and loneliness are associated with the antibody response to COVID-19 vaccination // *Brain Behav. Immunol.* 2022. № 103. P. 179–185.
- Gardiner C., Laud P., Heaton T., Gott M. What is the prevalence of loneliness amongst older people living in residential and nursing care homes? A systematic review and meta-analysis // *Age Ageing.* 2020. № 49 (5). P. 748–757.
- Gilmour H., Ramage-Morin P.L. Social isolation and mortality among Canadian seniors // *Hlth Rep.* 2020. № 31 (3). P. 27–38.
- Gorji M.H., Fatahian A., Farsavian A. The impact of perceived and objective social isolation on hospital readmission in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *General. Hospital Psychiat.* 2019. № 60. P. 27–36.
- Grover S. Loneliness Among the Elderly: a Mini Review // *Consent. Psychiat.* 2022. № 3 (1). P. 30–36.
- Harding B.N., Hawley C.N., Kalinowski J. et al. Relationship between social support and incident hypertension in the Jackson Heart Study: a cohort study // *Brit. med. J. Open.* 2022. № 12 (3). P. 054812.
- Hipson W.E., Kiritchenko S., Mohammad S.M., Coplan R.J. Examining the language of solitude versus loneliness in tweets // *J. Soc. Person. Relat.* 2021. № 38 (5). P. 1596–1610.
- Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // *Perspect. Psychol. Sci.* 2015. № 10 (2). P. 227–237.
- Holt-Lunstad J. The Major Health Implications of Social Connection // *Curr. Direct. Psychol. Sci.* 2021. № 30 (3). P. 251–259.

34. Howick J., Kelly P., Kelly M. Establishing a causal link between social relationships and health using the Bradford Hill Guidelines // *SSM Popul. Hlth*. 2019. № 8. P. 100402.
35. Kelly C.S., Berg C.A. Close relationships and diabetes management across the lifespan: The good, the bad, and autonomy // *J. Hlth Psychol*. 2021. № 26 (2). P. 226–237.
36. Lazzari C., Rabottini M. COVID-19, loneliness, social isolation and risk of dementia in older people: a systematic review and meta-analysis of the relevant literature // *Int. J. psychiat. clin. Pract*. 2022. № 26 (2). P. 196–207.
37. LeRoy A.S., Murdock K.W., Jaremka L.M. et al. Loneliness predicts self-reported cold symptoms after a viral challenge // *Hlth Psychol*. 2017. № 36 (5). P. 512–520.
38. Lidfeldt J., Nerbrand C., Samsioe G., Agardh C.D. Women living alone have an increased risk to develop diabetes, which is explained mainly by lifestyle factors // *Diabetes Care*. 2005. № 28 (10). P. 2531–2536.
39. Loprinzi P.D., Ford M.A. Effects of Social Support Network Size on Mortality Risk: Considerations by Diabetes Status // *Diabetes Spectr*. 2018. № 31 (2). P. 189–192.
40. Manemann S.M., Chamberlain A.M., Roger V.L. et al. Perceived Social Isolation and Outcomes in Patients with Heart Failure // *J. Amer. Heart Ass.* 2018. № 7 (11). P. 008069.
41. Meisinger C., Kandler U., Ladwig K.H. Living alone is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus in men but not women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study // *Psychosom. Med*. 2009. № 71 (7). P. 784–788.
42. National Academies of Sciences Engineering and Medicine (NASEM). Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System. Washington, DC: The National Academies Press, 2020.
43. Norberg M., Stenlund H., Lindahl B. et al. Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women // *Diabet. Res. Clin. Pract*. 2007. № 76 (3). P. 368–377.
44. Pan J., Hu B., Wu L., Li Y. The Effect of Social Support on Treatment Adherence in Hypertension in China // *Patient Prefer Adheren*. 2021. № 15. P. 1953–1961.
45. Pantell M., Rehkopf D., Jutte D. et al. Social isolation: a predictor of mortality comparable to traditional clinical risk factors // *Amer J. Publ. Hlth*. 2013. № 103 (11). P. 2056–2062.
46. Rico-Urbe L.A., Caballero F.F., Martin-Maria N. et al. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis // *PLoS One*. 2018. № 13 (1). P. 0190033.
47. Shahin W., Kennedy G.A., Stupans I. The association between social support and medication adherence in patients with hypertension: A systematic review // *Pharm. Pract. (Granada)*. 2021. № 19 (2). P. 2300.
48. Shankar R. Loneliness, Social Isolation, and its Effects on Physical and Mental Health // *Mo Med*. 2023. № 120 (2). P. 106–108.
49. Shor E., Roelfs D.J. Social contact frequency and all-cause mortality: a meta-analysis and meta-regression // *Soc. Sci. Med*. 2015. № 128. P. 76–86.
50. Smith R.W., Barnes I., Green J. et al. Social isolation and risk of heart disease and stroke: analysis of two large UK prospective studies // *Lancet Publ. Hlth*. 2021. № 6 (4). P. 232–239.
51. Somes J. The Loneliness of Aging // *J. Emerg. Nurs*. 2021. № 47 (3). P. 469–475.
52. Song Y., Nam S., Park S. et al. The Impact of Social Support on Self-care of Patients with Diabetes: What Is the Effect of Diabetes Type? Systematic Review and Meta-analysis // *Diabetes Educ*. 2017. № 43 (4). P. 396–412.
53. Strodl E., Kenardy J. Psychosocial and non-psychosocial risk factors for the new diagnosis of diabetes in elderly women // *Diabet. Res. Clin. Pract*. 2006. № 74 (1). P. 57–65.
54. Ueno T., Nakagomi A., Tsuji T., Kondo K. Association between social participation and hypertension control among older people with self-reported hypertension in Japanese communities // *Hypertens. Res*. 2022. № 45 (8). P. 1263–1268.
55. Umeh K. Self-rated health and multimorbidity in patients with type 2 diabetes // *J. Hlth Psychol*. 2022. № 27 (7). P. 1659–1678.
56. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // *Heart*. 2016. № 102 (13). P. 1009–1016.
57. Wit M., Trief P.M., Huber J.W., Willaing I. State of the art: understanding and integration of the social context in diabetes care // *Diabet. Med*. 2020. № 37 (3). P. 473–482.
58. Wulandari A.N., Murti B., Tamtomo D. Meta-Analysis the Effects of Social Isolation and Loneliness on Cardiovascular Disease and Death in Elderly // *J. Epidem. Publ. Healt*. 2023. № 8. P. 21–37.
59. Yan Z., Yang X., Wang L. et al. Social change and birth cohort increase in loneliness among Chinese older adults: a cross-temporal meta-analysis, 1995-2011 // *Int. Psychogeriatr*. 2014. № 26 (11). P. 1773–1781.
60. Yang Y.C., Boen C., Gerken K. et al. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2016. № 113 (3). P. 578–583.

Поступила в редакцию 02.04.2024
После доработки 03.04.2024
Принята к публикации 05.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 130–137

D.T. Lebedev¹, A.S. Rukavishnikov², E.V. Lupashko³, E.V. Khokhlyuk¹, U.R. Saginbaev²

**THE MEDICAL SIGNIFICANCE OF LONELINESS AND SOCIAL ISOLATION IN OLD AGE
(literature review)**

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197119, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru; ³ Saint-Petersburg City Polyclinic № 34, 15 Zverinskaya str., St. Petersburg 197198

Communication is considered as one of the basic human needs. For a long time, loneliness and social isolation were mainly considered as a psychosocial problem. However, in the recent years, there has been increasing evidence of the possible impact of loneliness and social isolation on the development and clinical course of somatic diseases. Research objectives were studying and analysis of current literature data about the medical consequences of loneliness and social isolation in the elderly cases. An analysis of the literature data shows that

loneliness and social isolation affect not only the psycho-emotional status of elderly patients, but also their physical health. It has been shown that the number of available social connections affects the development and clinical course of diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and outcomes of the brain stroke, immune system reactions, average life expectancy, and the risk of death caused by any causes. It has been established that the influence of social ties on the risk and clinical course of chronic non-communicable diseases is comparable to the effect of such generally accepted risk factors like smoking, alcohol consumption, physical inactivity, hypertension, obesity, hypercholesterolemia, environmental pollution, as well as various medical interventions (vaccination, drug therapy, etc.). Social isolation affects the risk of hospitalization and the frequency of outpatient care, poor socialization increases the risk of death from a heart attack. The results of the study show that loneliness and social isolation of the elderly cases have certain medical consequences that need to be taken into account when managing such patients.

Key words: *loneliness, social isolation, elderly, mental health, physical health, review*

М.В. Чупаха¹, О.Н. Белоусова¹, К.И. Процаев², А.Н. Ильницкий^{1, 2},
Э.В. Фесенко², А.А. Ключникова^{3, 4}, Н.В. Фомченкова⁵

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СНИЖЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ В КОГНИТИВНОМ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ ДОМЕНАХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ² Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³ Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2;

⁴ АНО НИМЦ «Геронтология», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321;

⁵ Клиника GEN87, 600017, Владимир, ул. Горького, 27, офис 11

Метаболический синдром представляет собой группу нарушений, тесно связанных как с риском развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, так и в целом ведущих к феномену преждевременного старения организма. Избыточное накопление жировой ткани способствует развитию хронического иммунного воспаления, которое является предшественником различных нарушений, например инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и дислипидемии, а также запускает процессы инфламейджинга у пациентов. Все большее число исследований подтверждает важность хронического иммунного воспаления в патогенезе метаболического синдрома, так как в адипоцитах у лиц с абдоминальным ожирением происходит активация провоспалительных маркеров, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, моноцитарный хемотаксический протеин-1 и фактор роста эндотелия сосудов. Среди широкого спектра цитокинов именно моноцитарный хемотаксический белок-1 считается одним из наиболее важных хемокинов, который активирует моноциты и другие иммунные клетки, активно участвующие в воспалении. Другим важным моментом хронического иммунного воспаления является его влияние на психическое и ментальное здоровье пациентов с метаболическим синдромом. Повышенный уровень тревоги и депрессии взаимосвязан с уровнем провоспалительных цитокинов, вырабатываемых жировой тканью, что в конечном итоге оказывает неблагоприятное влияние на когнитивный статус пациентов.

Ключевые слова: ожирение, моноцитарный хемотаксический белок-1, фактор роста эндотелия сосудов, инфламейджинг, тревога, депрессия, преждевременное старение, биологический возраст

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу метаболических нарушений, основными проявлениями которого являются абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [12]. Важным связующим звеном в патогенезе метаболических нарушений выступает хроническое иммунное воспаление, часто в литературе называемое «метавоспаление», которое во многих исследованиях также было связано с наличием компонентов МС, запускающее как патологическое изменение клеток жировой ткани, так и в целом процессы инфламейджинга в организме [7].

Большой объем клинических исследований свидетельствует о том, что измененные взаимодействия адипоцитов и эндотелиальных клеток могут лежать в основе патогенеза многих метаболических нарушений, связанных с ожирением и включенных в понятие МС [15]. Связь между адипоцитами и эндотелиальными клетками в основном осуществляется через фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы [10, 15]. Среди многих маркеров воспаления именно VEGF обильно экспрессируется в метаболически активных тканях и, таким образом, играет важную роль в развитии как инсулинорезистентности, так и других метаболических нарушений, ведущих к преждевременному старению организма [16, 17].

Гомеостаз жировой ткани регулируется сосудистой сетью, а нарушение образования новых

кровеносных сосудов может иметь решающее значение и способствовать возникновению ряда патологических состояний, включая изменения, связанные с МС, такие как инсулинорезистентность, АГ и дислипидемия. Сосудистая сеть модулирует баланс между положительными и отрицательными регуляторными факторами. В белой жировой ткани VEGF контролирует метаболическую активность адипоцитов, способствуя дифференциации от белого фенотипа к бежевому. При абдоминальном ожирении в жировой ткани происходит ремоделирование клеток с изменением количества, размера и скорости метаболизма адипоцитов, приводя их в состояние гипертрофии и гиперплазии [9]. Перестройка жировой ткани обусловлена аномальной экспрессией адипокинов и/или множественных ангиогенных факторов, таких как свободные жирные кислоты, лептин, металлопротеиназы и факторы роста, включая VEGF [8, 14].

В последние годы возник большой интерес к патогенетическим механизмам развития метаболических нарушений, связанный с глобальным увеличением числа пациентов, страдающих абдоминальным типом ожирения [7]. Многие нарушения у таких пациентов были связаны с возникновением стойкого воспаления низкой степени выраженности в организме [13]. Цитокины и хемокины представляют собой сигнальные белки, которые комплексно регулируют пролиферацию и активацию иммунных клеток. Нарушение регуляции цитокинов и хемокинов связано со многими заболеваниями, включая МС. Однако изучению хемокинов посвящено меньше исследований, чем про- и противовоспалительным цитокинам при метаболических нарушениях. Известно, что хемокины являются важными факторами привлечения иммунных клеток к очагу воспаления, а большое количество исследований доказало, что моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) связан с различными нарушениями, включая аутоиммунные, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания [11].

В настоящее время МС чаще всего развивается у людей моложе 55–60 лет и рассматривается как клиническая форма преждевременного старения организма [4]. В этот возрастной период обычно изменяется обмен веществ в сторону его замедления, что в целом ведет к развитию инсулинорезистентности, висцерального ожирения, атеросклероза сосудов и других изменений, характерных для МС [3, 5]. При этом у женщин данные изменения могут наступать еще раньше и связаны, как правило, с ранним наступлением менопаузы.

Так как календарный возраст (КВ) в полной мере не характеризует изменения организма, развивающиеся со временем, то определение биологического возраста (БВ) является хорошей альтернативой, позволяющей своевременно диагностировать процессы преждевременного старения [2, 6]. У пациентов с МС часто наблюдают несоответствие между КВ и БВ, причем вне зависимости от возрастной группы и пола. Изучение данного вопроса является актуальной проблемой современной медицины и геронтологии, так как такие изменения ведут к раннему развитию возрастной патологии, в том числе у лиц среднего возраста. Поэтому изучение взаимосвязи темпа старения, БВ пациента и МС в различных гендерных и возрастных группах весьма актуально в настоящий момент.

Изменения психологического домена индивидуальной жизнеспособности у пациентов с МС относят к ряду клинических проявлений, на которые влияют различные биологические, психологические и социальные факторы, в различной степени ведущие к нарушениям когнитивной, эмоциональной, волевой и поведенческой деятельности. Было выявлено, что хемокины стимулируют хемотаксис провоспалительных клеток, в том числе и в ЦНС, тем самым потенциально могут выступать новыми диагностическими и терапевтическими мишенями при изменениях в психическом и ментальном здоровье пациента [1, 13].

Таким образом, по своей структуре МС выступает сложной многогранной патологией, включающей различные звенья патогенеза, тесно переплетающиеся между собой, приводя к развитию полиморбидной патологии у таких пациентов, а также запуская процессы инфламейджинга у них, ведя к преждевременному старению, значимым образом сказываясь на их психосоциальном благополучии.

Цель исследования — изучение уровня MCP-1 и VEGF, показателей БВ, а также оценка психологического домена индивидуальной жизнеспособности у пациентов среднего и пожилого возраста с МС в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Поликлиники НИУ БелГУ. Его проведение было одобрено локальным этическим комитетом НИУ БелГУ. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В него были включены пациенты 45–65 лет с установленным диагнозом МС и не принимающие

постоянную лекарственную терапию по поводу нарушений, характерных для данного заболевания. Критериями исключения являлись тяжелые сопутствующие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, тяжелые вирусные заболевания в ближайшие 6 мес до исследования и отказ больного от исследований. В контрольную группу отбирали здоровых пациентов без МС и другой соматической патологии.

При объективном осмотре пациентов был проведен детальный сбор жалоб и анамнеза. Изучение БВ проводили по методике В.П. Войтенко. Для оценки психоэмоционального состояния были использованы шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга. Исследование уровня МСР-1 и VEGF проводили методом ИФА с помощью коммерческой тест-системы производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) по унифицированной методике.

Все полученные результаты исследования проходили статистическую обработку с использованием программы Statistica 13.3 и IBM SPSS Statistic 26. Накопление и систематизацию результатов пациентов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних показате-

лей с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. Количественные показатели с ненормальным распределением описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали критерий Манна—Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были обследованы 104 человека: 72 пациента 45–65 лет с МС и 32 здоровых участника 45–65 лет контрольной группы. Возраст пациента является важным фактором риска развития многих хронических заболеваний. Однако КВ не в полной мере характеризует изменения, происходящие в стареющем организме. Более точным показателем, в том числе и у пациентов с МС, может выступать БВ. При анализе учитывали средние показатели фактического БВ и КВ пациентов с МС и контрольной группы (рисунок). Средний КВ пациентов с МС составил $55,1 \pm 4,1$ года, а их БВ составлял $59,5 \pm 5,6$ года. КВ пациентов контрольной группы был $53,1 \pm 9,6$ года, а БВ в среднем составлял $32,4 \pm 8,1$ года.

Из полученных данных установлено, что у пациентов с МС показатели БВ превышают показатели КВ ($\Delta 7,2\%$, $p < 0,05$), в отличие от контрольной группы, где БВ значительно ниже КВ ($\Delta 38,9\%$, $p < 0,001$). Таким образом, наличие у пациента МС способствует развитию синдрома преждевременного старения организма.

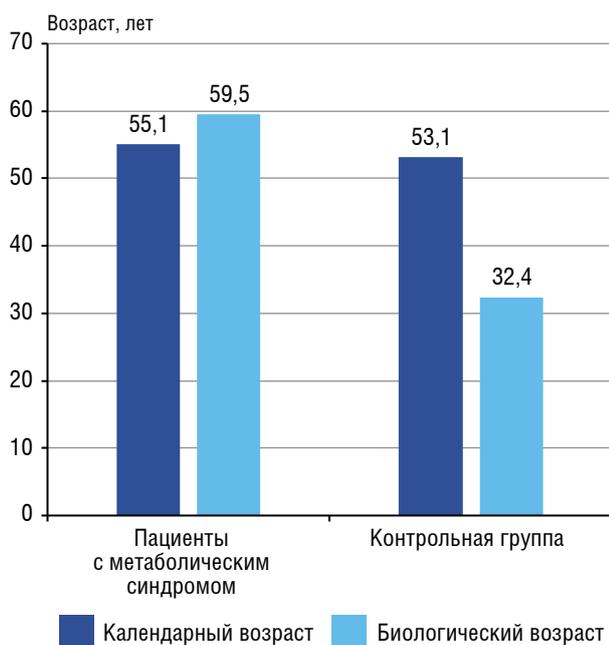
Из 72 пациентов с МС было 35 человек среднего возраста, 37 — пожилого. Распределение показателей КВ и БВ у пациентов с МС с учетом их возрастной группы представлено в табл. 1.

Таким образом, исходя из полученных данных установлено, что у пациентов среднего возраста значение БВ превышает их КВ в среднем на 8,6 года ($\Delta 16,9\%$, $p < 0,001$), а у пациентов пожилого возраста показатель БВ превышает их КВ только в среднем на 4,3 года ($\Delta 7,1\%$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели биологического возраста в сравнении с календарным возрастом у пациентов среднего и пожилого возраста с метаболическим синдромом

Возраст	Пациенты среднего возраста, n=35	Пациенты пожилого возраста, n=37
Календарный, лет	$50,8 \pm 3,5$	$61,4 \pm 2,1$
Биологический, лет	$59,4 \pm 4,9$	$65,7 \pm 4,3$



Показатели биологического возраста в сравнении с календарным возрастом у пациентов с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Средний возраст пациентов с МС является критическим по преждевременному старению и раннему развитию возрастной патологии, а изучение этих процессов является важной составляющей геронтологии и гериатрии [4, 6].

Из собранных данных анамнеза наследственную отягощенность по одному из родителей у пациентов с МС составляли: по АГ — 41 человек, по сахарному диабету — 4 человека, по сочетанию АГ с сахарным диабетом — 8 человек и не имели наследственной отягощенности или не владели данными — 19 человек. Таким образом, в общей сложности имели наследственную отягощенность 73,6% пациентов с МС. Среди данных объективного осмотра важными для исследования представлялись такие показатели, как окружность талии (ОТ), ИМТ, САД и ДАД (табл. 2).

Среди обследуемых пациентов с МС по гендерному диморфизму преобладали женщины по отношению к мужчинам, 58 пациентов против 14 соответственно. У обследуемых женщин с МС по данным объективного осмотра было выявлено: ОТ — $99,7 \pm 10,1$ см, ИМТ — $33,1 \pm 4,1$ кг/м², САД при самоконтроле — $133,5 \pm 7,1$ мм рт. ст., ДАД при самоконтроле — $83,7 \pm 6,3$ мм рт. ст.

У обследуемых мужчин с МС по данным объективного осмотра было выявлено: ОТ — $104 \pm 6,4$ см, ИМТ — $31,3 \pm 3,4$ кг/м², САД при самоконтроле — $137,8 \pm 8,1$ мм рт. ст., ДАД при самоконтроле — $87,8 \pm 6,9$ мм рт. ст.

Изучение выраженности хронического иммунного воспаления проводили путем определения уровня МСР-1 и VEGF методом ИФА у пациентов с МС в сравнении с показателями контрольной группы (табл. 3).

Таким образом, исходя из полученных результатов выявлено, что у пациентов с МС значимым образом выражены процессы хронического иммунного воспаления, чем у людей без МС, причем у здоровых пациентов уровень МСР-1 ниже на 19,3% ($p < 0,05$), а VEGF — на 65,7% ($p < 0,001$), чем у пациентов с МС.

Абдоминальное ожирение является одним из основных факторов риска развития различной соматической патологии, а его распространенность во всем мире приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Жировая ткань путем продукции адипокинов влияет на системный метаболический гомеостаз [10, 11, 16]. У лиц среднего и пожилого возраста с МС изменяется уровень провоспалительных цитокинов в крови в сторону их повышения, вклю-

Таблица 2

Сводная характеристика данных у пациентов с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Показатель	Пациенты с метаболическим синдромом, n=72	Контрольная группа, n=32	p
Окружность талии, см	100,5±9,5	72,9±5,9	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32,7±3,9	23,7±2,7	<0,001
Офисное САД, мм рт. ст.	145,2±9,3	118,4±5,1	<0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90,9±7,6	78,4±3,6	<0,001
САД при самоконтроле, мм рт. ст.	134,3±7,4	115,8±5,3	<0,001
ДАД при самоконтроле, мм рт. ст.	84,5±6,6	79,6±6,9	<0,01

Таблица 3

Уровень МСР-1 и VEGF у обследуемых пациентов

Показатель	Пациенты с метаболическим синдромом, n=72	Контрольная группа, n=32	p
МСР-1, пг/мл	243,6 (174,1; 307,9)	196,5 (121,2; 264,4)	<0,05
VEGF, мЕ/мл	269,1 (196,5; 412,6)	92,1 (58,1; 161,2)	<0,001

чая такие маркеры, как МСР-1 и VEGF. На фоне повышенного уровня маркеров воспаления активируются процессы инфлаемейджинга у пациентов среднего и пожилого возраста с МС, приводя в целом к увеличению показателей БВ.

Оценка психологического домена индивидуальной жизнеспособности проведена на основе данных анкет самооценки уровня тревоги и депрессии Цунга у пациентов с МС и в контрольной группе. У пациентов с МС показатели анкетирования проанализированы с учетом гендерных отличий. Полученные результаты представлены в табл. 4.

При сравнении показателей анкет самооценки уровня тревоги и депрессии выявлено, что средний балл этих показателей у пациентов с МС выше среднего значения у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

При сравнении показателей тревоги и депрессии у пациентов среднего и пожилого возраста с МС между собой значимых отличий выявлено не было, $p > 0,05$.

Таким образом, у пациентов среднего и пожилого возраста с МС отмечен повышенный уровень тревоги и депрессии, указывающий на нарушения психологического домена индивидуальной

Уровень тревоги и депрессии у обследуемых пациентов с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Шкала Цунга	Пациенты с метаболическим синдромом, n=72		Контрольная группа, n=32
Тревога	36,1±9,1 балла		29,8±2,9 балла
	средний возраст, n=35	пожилой возраст, n=37	
	35,1±4,8 балла	36,3±9,8 балла	
Депрессия	38,1±8,3 балла		30,6±3,2 балла
	средний возраст, n=35	пожилой возраст, n=37	
	36,1±5,7 балла	38,5±5,5 балла	

жизнеспособности. Доказательство того, что хроническое иммунное воспаление играет ключевую роль в патогенезе этих изменений, подтверждается тем фактом, что показатели провоспалительных цитокинов, в том числе и таких как MCP-1 и VEGF, повышены у пациентов среднего и пожилого возраста с МС, имеющих повышенный уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы.

Заключение

Пациенты среднего и пожилого возраста с метаболическим синдромом имеют более высокие показатели биологического возраста по сравнению со здоровыми пациентами. Причем именно у пациентов среднего возраста показатель биологического возраста значимо превалирует над значением календарного возраста, чем у пациентов пожилого возраста. Исходя из этого, средний возраст пациентов с метаболическим синдромом является критическим по раннему возникновению синдрома преждевременного старения и в целом возрастной патологии. Важным в развитии преждевременного старения у них является увеличение уровня провоспалительных маркеров MCP-1 и VEGF, которые активируют процессы инфламейджинга при метаболическом синдроме. Таким образом, лучшее понимание взаимодействия между различными метаболическими путями в дальнейшем может привести к разработке новых тактик ведения пациентов с метаболическим синдромом и своевременной профилактики синдрома преждевременного старения, что значительно улучшит качество жизни таких пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белоусова О.Н., Осипова О.А., Чупаха М.В. и др. Когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Врач*. 2021. Т. 31, № 6. С. 39–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-19>

2. Малютина Е.С., Масная М.В., Исманова В.Д. и др. Взаимосвязь фенотипов преждевременного старения с компонентами метаболического синдрома // *Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики*. 2021. № 2. С. 108–118. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-108-118>

3. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А. и др. Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы // *Acta Biomed. Scie*. 2020. Т. 5, № 4. С. 33–44. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.4.5>

4. Сагитова Р.Р., Тимирбаева Н.О. Метаболический синдром как фактор риска преждевременного старения // В сб.: *Материалы VII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум 2015»*. М., 2015. С. 1–6. <https://files.scienceforum.ru/pdf/2015/17655.pdf>

5. Туктаров А.М., Обрезан А.А., Филиппов А.Е., Гришаев С.Л. Раннее сосудистое старение и его взаимосвязь с основными компонентами метаболического синдрома // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8, № 3–4. С. 14–21. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2020-8-3-4-14-21>

6. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Живчикова Е.В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом // *Астраханский мед. журн*. 2013. Т. 8 № 2. С. 83–87.

7. Chait A., Den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med*. 2020. Vol. 7. P. 7–22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>

8. Di Somma M., Vliora M., Grillo E. et al. Role of VEGFs in metabolic disorders // *Angiogenesis*. 2020. Vol. 23. P. 119–130. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09700-1>

9. Di Stefano A.B., Massihnia D., Grisafi F. et al. Adipose tissue, angiogenesis and angio-MIR under physiological and pathological conditions // *Eur. J. Cell Biol*. 2019. Vol. 98 (2–4). P. 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2018.11.005>

10. Graupera M., Claret M. Endothelial cells: new players in obesity and related metabolic disorders // *Trends Endocr. Metab*. 2018. Vol. 29, № 11. P. 781–794. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.003>

11. Imani M.M., Sadeghi M., Mohammadi M. et al. Association of Blood MCP-1 Levels with Risk of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58, № 9. P. 1266. <https://doi.org/10.3390/medicina58091266>

12. Lago-Sampedro A., Lhamyani S., Valdés S. et al. Serum vascular endothelial growth factor b and metabolic syndrome incidence in the population-based cohort Di@bet.es study // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2022. Vol. 46, № 11. P. 2013–2020. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01212-1>

13. Li L., Dai F., Wang L. et al. CCL13 and human diseases // *Front. Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1176639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1176639>

14. Panina Y.A., Yakimov A.S., Komleva Y.K. et al. Plasticity of adipose tissue-derived stem cells and regulation of angiogenesis // *Front. Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 1656. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01656>

15. Yucel N., Arany Z. Fat, obesity and the endothelium // *Curr. Opin. Physiol.* 2019. Vol. 12. P. 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.09.003>

16. Zafar M.I., Mills K., Ye X. *et al.* Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-anal-

ysis // *Diabet. Metab. Syndr.* 2018. Vol. 10. P. 10–62. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0363-0>

17. Zhu H., Gao M., Gao X., Tong Y. Vascular endothelial growth factor-B: Impact on physiology and pathology // *Cell. Adhes. Migr.* 2018. Vol. 12. P. 215–227. <https://doi.org/10.1080/19336918.2017.1379634>

Поступила в редакцию 12.03.2024

После доработки 02.04.2024

Принята к публикации 03.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 138–143

M.V. Chupakha¹, O.N. Belousova¹, K.I. Proshchaev², A.N. Ilitsky^{1,2},
E.V. Fesenko², A.A. Klyuchnikova^{3,4}, N.V. Fomchenkova⁵

MARKERS OF INFLAMMATION WITH DECREASED FUNCTIONALITY IN THE COGNITIVE AND PSYCHOLOGICAL DOMAINS OF INDIVIDUAL VITALITY IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015;

² Academy of Postgraduate Education Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, 91 Volokolamskoye shosse, Moscow 125371;

³ N.A. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital № 1, 2 Zagorodnoye shosse, Moscow 117152;

⁴ ANO NIMC «Gerontology», 116 build. 1 office 321 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371;

⁵ Clinic GEN87, 27 office 11 Gorky str., Vladimir 600017

Metabolic syndrome is a group of disorders that are closely related to both the risk of developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, and generally leading to the phenomenon of premature aging of the body. Excessive accumulation of adipose tissue contributes to the development of chronic immune inflammation and oxidative stress, which are both precursors to various disorders, such as insulin resistance, arterial hypertension and dyslipidemia, but also trigger inflammatory processes in patients. An increasing number of studies support the importance of chronic immune inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome, as pro-inflammatory markers such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, monocyte chemotactic protein-1 and growth of vascular endothelium. Among a wide range of cytokines, monocyte chemotactic protein-1 is considered one of the most important chemokines, which activates monocytes and other immune cells actively involved in inflammation. Another important point of chronic immune inflammation is its impact on the mental health of patients with metabolic syndrome. Increased levels of anxiety and depression are associated with levels of pro-inflammatory cytokines produced by adipose tissue, which ultimately has an adverse effect on the cognitive status of patients.

Key words: obesity, monocyte chemotactic protein-1, vascular endothelial growth factor, inflammasome, anxiety, depression, premature aging, biological age

О.М. Кузьминов¹, С.К. Мусиенко², А.С. Пушкин³, Е.П. Давыдова³,
Ю.В. Евневич³, У.Р. Сагинбаев³

ФИБРОЗНО-ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ И МИКРОБИОТЫ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

² Городская больница № 2, 236034, Калининград, ул. Дзержинского, 147; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

Исследование состояния легких и микробиоты дыхательных путей у людей старческого возраста является актуальной задачей. Связано это с тем, что дегенеративные или возраст-ассоциированные изменения дыхательной системы играют важную роль в формировании синдрома старческой астении и снижении возрастной жизнеспособности организма в целом. Проведен анализ компьютерных томограмм пациентов 80–90 лет ($n=31$). Оценивали возраст-ассоциированные изменения: наличие линейного фиброза, усиление легочного рисунка по типу ретикулярных (сетчатых) изменений, наличие грубых фиброзных ретикулярных изменений с кистозными полостями и воздушными буллами (по типу «сотового легкого»), а также наличие эмфиземы легких. Наиболее закономерно у лиц старческого возраста обнаруживаются изменения, характерные для линейного фиброза легких и эмфиземы. Прогрессирование процесса приводит к диффузным ретикулярным изменениям межальвеолярных и межсегментарных перегородок, и в неблагоприятных случаях — к формированию грубых изменений по типу «сотового легкого». Фиброзно-эмфизематозные изменения достоверно чаще встречаются у мужчин. Также проведено микробиологическое исследование микробиоты нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста ($n=16$). При исследовании микробиоценоза нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста в 71 % встречалась резидентная микрофлора и в 29 % — клинически значимые микроорганизмы.

Ключевые слова: пневмофиброз, ретикулярный фиброз легких, эмфизема легких, «сотовое легкое», инволюционное ремоделирование легких, микробиота нижних дыхательных путей

Широкое распространение болезней органов дыхания в пожилом и старческом возрасте и существенное изменение их течения обуславливают необходимость знания практическими врачами особенностей возрастных изменений органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста, в том числе в ассоциации с инфекционными заболеваниями дыхательной системы [2, 3].

Стоит отметить актуальность изучения микробиоты нижних дыхательных путей в связи с тем,

что у лиц старческого возраста снижена активность клеточного звена иммунитета (снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и другое), это повышает микробную колонизацию респираторной слизистой оболочки. В конечном счете, это способствует предрасположенности к развитию бронхолегочной инфекции.

Для заболеваний органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста характерны раннее развитие функциональной недостаточности дыхательной системы в результате истощения физиологических механизмов защиты, наличие коморбидной патологии, что в некоторых случаях может привести к ускользанию от внимания врачей серьезных симптомов патологии легких [6].

Исследование состояния легких у людей старческого возраста является актуальной задачей. Связано это с тем, что дегенеративные или возраст-ассоциированные изменения дыхательной системы играют важную роль в формировании синдрома старческой астении и снижении возрастной жизнеспособности организма в целом. Так, у людей старческого возраста (75–90 лет) масса легочной ткани уменьшается в среднем на 23% в сравнении с лицами молодого и зрелого возраста. При этом в силу различных факторов базальная мембрана аэрогематического барьера альвеол расширяется, стенки бронхиол, альвеол утолщаются, прорастающие в них коллагеновые волокна заполняют альвеолы, формируя зоны склероза, межальвеолярные перегородки исчезают, образуя воздушные буллы, формируется эмфизема [4, 7, 8]. Считается, что буллы образуются вследствие дегенерации и атрофии межальвеолярных перегородок с последующим объединением альвеол, а также при повреждении терминальных бронхиол. Возможными осложнениями буллезной болезни легких являются развитие дыхательной недостаточности, пневмоторакс, заполнение жидкостью, нагноение булл, эмпиема плевры, кровохарканье, малигнизация [1, 5].

Увеличение аэрогематического барьера и уменьшение функционирующей поверхности альвеол препятствует диффузии газов, возникает хроническая гипоксия, что приводит к снижению функционального резерва всего организма.

Значительным толчком изучения описанных изменений послужило существенное увеличение доступности компьютерного исследования легких в широкой клинической практике после коронавирусной пандемии. Метод позволяет достаточно точно оценивать структурные фиброзно-эмфизематозные изменения (ремоделирование тканей) легочной паренхимы. Ранняя диагностика данных процессов позволяет своевременно разрабатывать и назначать реабилитационные меры для профилактики прогрессирования функционального дефицита дыхательной системы.

Цель исследования — изучение фиброзно-эмфизематозных изменений легких и микробиоты нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста.

Материалы и методы

Спиральную КТ выполняли по стандартной методике на аппарате «Philips Brilliance CT16» (США). Провели анализ компьютерных томограмм пациентов 80–90 лет (всего 31 человек, из них 15 мужчин и 16 женщин). В процессе анализа оценивали возраст-ассоциированные изменения: наличие линейного фиброза (рис. 1); усиление легочного рисунка по типу ретикулярных изменений (ретикулярный фиброз), рис. 2; наличие грубых фиброзных ретикулярных изменений с кистозными полостями и воздушными буллами (по типу «сото-



Рис. 1. Пример компьютерной томограммы с наличием линейного фиброза базальных отделов легких

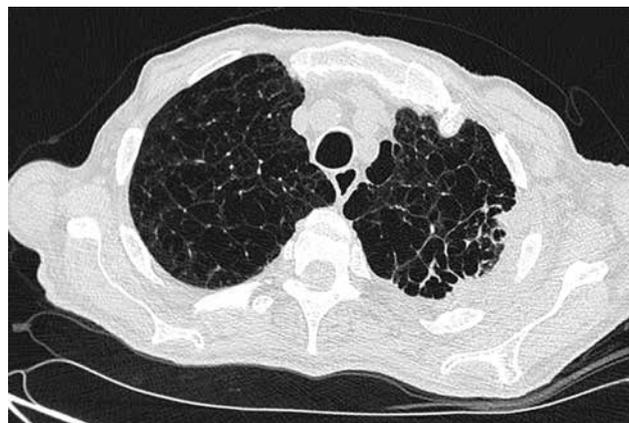


Рис. 2. Пример компьютерной томограммы легких с наличием ретикулярного фиброза и эмфиземы легких



Рис. 3. Пример компьютерной томограммы легких с наличием фиброзных изменений по типу «сотового легкого»

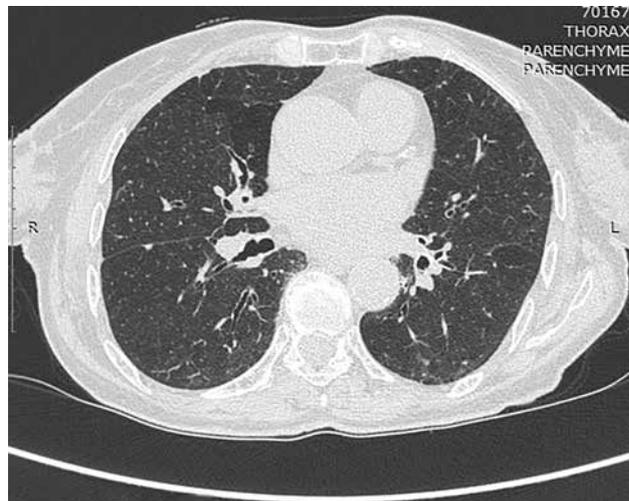


Рис. 4. Пример компьютерной томограммы легких с наличием эмфиземы

вого легкого»), рис. 3; наличие эмфиземы легких (рис. 4).

Степень проявления каждого патологического признака у всех пациентов определяли полуколичественным методом по трехбалльной шкале (0 — отсутствие изменений; 1 — начальные изменения; 2 — выраженные изменения) в различных отделах легких — в верхних апикальных, средних и нижних базальных. В дальнейшем рассчитывали средние значения баллов в изучаемых группах и доверительный интервал. Сравнение в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

Для изучения видового состава микробиоценоза нижних дыхательных путей исследовали мокроту, при ее отсутствии — глубокий мазок с задней стенки глотки у 16 человек старше 75 лет (11 женщин и 5 мужчин). Отбор и транспортировку образцов (проб) биоматериала проводили согласно Методическим указаниям МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Посев материала производили на питательные среды: 5% кровяной агар, среда Эндо, желточно-солевой агар, среда Сабуро, шоколадный агар, хромогенная среда Уриселект. В качестве метода идентификации штаммов использовали метод матрично-активированной лазерной дезорбции/ионизации с времяпролетной масс-спектрометрией.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки фиброзно-эмфизематозных изменений изученных томограмм у пациентов старческого возраста представлены в таблице.

Как видно из данных таблицы, линейный фиброз легких различной степени обнаруживается у всех пациентов обследуемой группы. Эмфизема легких, ретикулярные изменения, а также фиброзные изменения по типу «сотого легкого» встречаются в соответствующем убывающем порядке реже.

Частота встречаемости и степень проявления фиброзно-эмфизематозных изменений у пациентов 80–90 лет (n=31) по данным компьютерной томографии

Патологический признак	Частота встречаемости в группе, %	Степень проявления, баллы (M±m)
Линейный фиброз легких	100	3,61±0,54
Ретикулярные изменения	69	1,52±0,51
Фиброзные изменения по типу «сотое легкое»	38	0,71±0,41
Эмфизема легких	78	2,10±0,55

В наглядном виде степень патологических синдромов, выраженная в баллах, представлена на рис. 5.

Таким образом, наиболее закономерно у лиц старческого возраста обнаруживают изменения, характерные для линейного фиброза легких и эмфиземы. Прогрессирование процесса приводит к диффузным ретикулярным изменениям межальвеолярных и межсегментарных перегородок и в неблагоприятных случаях к формированию грубых фиброзно-эмфизематозных изменений по типу «сотого легкого».

Анализ совокупных суммарных фиброзных изменений (суммировали баллы линейного фиброза, ретикулярного фиброза и «сотого легкого») в различных отделах легких показал, что в апикальных отделах степень проявления патологических признаков составляет в среднем $0,65 \pm 0,31$ балла, в средних — $2,52 \pm 0,49$ балла, в нижнебазальных — $2,68 \pm 0,63$ балла (рис. 6). Хорошо видно, что наиболее интенсивные проявления фиброзных изменений наблюдали в нижнебазальных отделах легких.

Оценка степени проявления фиброзно-эмфизематозных изменений у мужчин и женщин показала достоверное ($p < 0,05$) их отличие. Так, суммарный средний балл фиброзно-эмфизематозных процессов (сумма всех баллов во всех отделах легких) у мужчин составил $11,1 \pm 2,4$, у женщин — $7,3 \pm 1,4$ (рис. 7).

В результате анализа микробиоты нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста были получены следующие данные: в 71% встречалась резидентная микрофлора (альфа-гемолитический стрептококк — 41,94%, непатогенные нейссерии — 19,35% и грибы рода *Candida* — 9,68%) и в 29% — клинически значимые микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* — 12,9%, *Pseudomonas aeruginosa* — 6,45%, *Streptococcus pneumoniae* — 6,45%, *Klebsiella pneumoniae* — 3,23%), рис. 8.

Выводы

Фиброзно-эмфизематозные изменения в легких наблюдаются у большинства пациентов старческого возраста. Признаки линейного фиброза обнаружены у всех больных 80–90 лет с преимущественной локализацией в нижних базальных отделах легких, что связано, вероятно, с их гиповентиляцией.

Более грубые фиброзно-эмфизематозные изменения достоверно чаще встречались у мужчин, что связано, по нашему мнению, с более распространенным у них курением и профессиональными вредностями (работа в загазованной и запыленной воздушной среде).

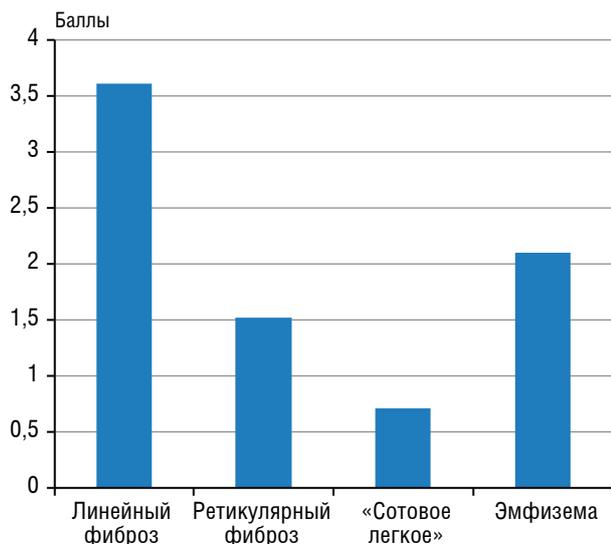


Рис. 5. Степень проявления фибро-эмфизематозных изменений у пациентов 80–90 лет (n=31)

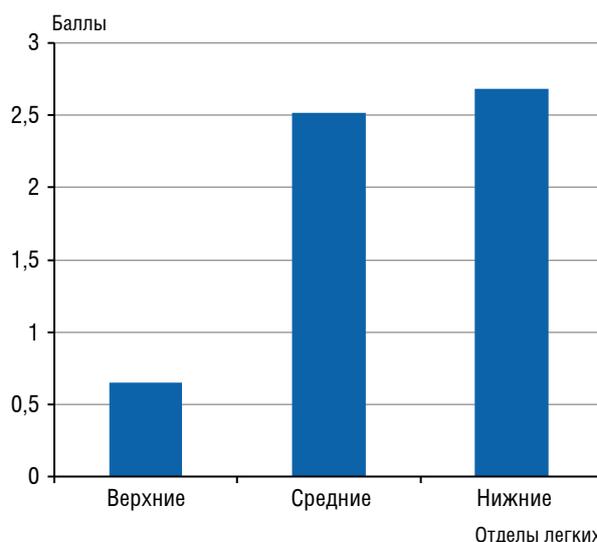


Рис. 6. Степень проявления фиброзных изменений в легких в зависимости от локализации

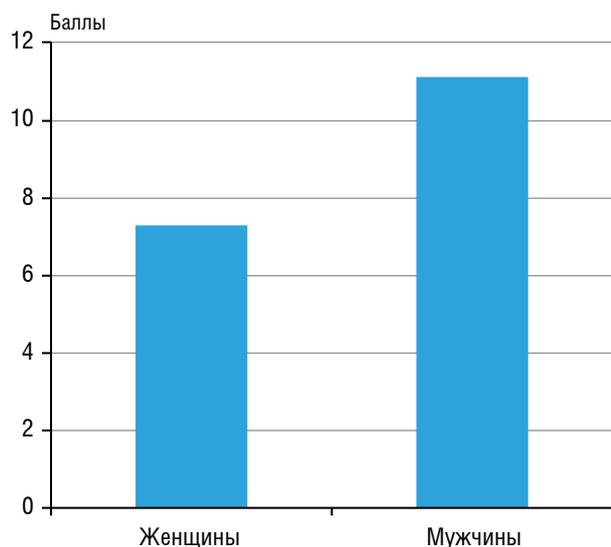


Рис. 7. Суммарные проявления фибро-эмфизематозных изменений в легких у мужчин и женщин 80–90 лет

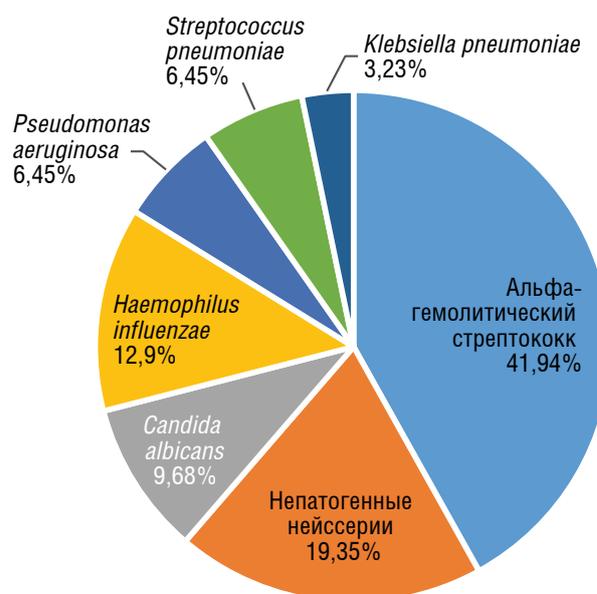


Рис. 8. Структура микробиоты нижних дыхательных путей у лиц старше 75 лет

Анализ данных литературы и полученные собственные результаты позволяют представить инволюционные изменения легких следующим образом: воздействие экзогенных и эндогенных факторов приводит на первоначальном этапе к появлению очагов линейного фиброза, преимущественно в нижнебазальных отделах легких, что существенно не нарушает работу дыхательной системы. Со временем прогрессирование процесса приводит к формированию эмфизематозных изменений альвеолярной ткани и дальнейшему фиброзу межальвеолярных и межсегментарных перегородок. На томограммах появляются ретикулярные и эмфизематозные изменения. Появляется клиническая

картина дыхательной недостаточности. В некоторых неблагоприятных случаях процесс прогрессирует, происходит разрастание соединительной ткани вокруг псевдокистозных и буллезных изменений альвеолярной ткани. Формируются грубые фибро-псевдокистозные изменения тканей по типу «сотового легкого». Дыхательная функция в этих отделах практически утрачивается.

Учитывая особенности возникновения инволюционного ремоделирования тканей легких в виде прогрессирования фибро-эмфизематозных изменений, можно предположить, что разработка методов рациональной дыхательной гимнастики для лиц пожилого и старческого возраста, направ-

ленных на профилактику гиповентиляции нижних отделов легких, имеет существенное значение для продления активного долголетия.

В структуре микробиоты нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста преобладает резидентная микрофлора — 71%, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы встречались в 29%. Среди клинически значимых изолятов чаще всего встречали *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. При назначении этиотропной терапии в случае обострения бронхолегочных заболеваний рекомендуем учитывать результаты, полученные в данном исследовании.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бродская О.Н., Поливанов Г.Э. Буллезная эмфизема и буллезная болезнь легких // Практич. пульмонолог. 2019. № 1. С. 15–21.

2. Воейкова А.В., Рукавишников С.А., Сагинбаев У.Р. и др. Прогностический потенциал факторов воспаления у пациентов старшего возраста с диагнозом COVID-19 // Успехи геронтол. 2022. № 6. С. 848–855.

3. Волчков В.А., Титова О.Н., Рукавишников С.А. и др. Иммунопрофилактика COVID-19 в аспектах разных возрастных групп // Патол. физиол. и Экспер. тер. 2022. № 2. С. 66–71.

4. Гуштурова И.В. Практикум по основам геронтологии Учеб.-метод. пособие. Ижевск: Удмуртский университет, 2019.

5. Казакова С.С., Диллон Х.С. Многообразие КТ-проявлений саркоидоза органов дыхания // Соврем. пробл. науки и образования. 2019. № 6. С. 1–10.

6. Камашева Г.Р., Синеглазова А.В., Архипов Е.В. Морфофункциональные аспекты старения, определяющие течение заболеваний органов в пожилом и старческом возрасте // Вестн. соврем. клин. мед. 2022. № 2. С. 95–102.

7. Тотрова Д.Т., Комарова М.С. Современный метод лечения эмфиземы лёгких // Молодой ученый. 2021. № 27. С. 94–95.

8. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А. и др. Фиброз легких как последствие COVID-19. Обзор литературы // Соврем. пробл. науки и образования. 2022. № 2. С. 148.

Поступила в редакцию 02.04.2024

После доработки 04.04.2024

Принята к публикации 05.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37. № 1–2. P. 144–148

О.М. Kuzminov¹, S.K. Musienko², A.S. Pushkin³, E.P. Davydova³,
Yu.V. Evnevich³, U.R. Saginbaev³

FIBROPHYSEMATOUS LUNG CHANGES AND MICROBIOTA CHANGES IN SENILE PERSONS

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015;

² City Hospital № 2, 147 Dzerzhinsky str., Kaliningrad 236034; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197119, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

Research on the condition of the lungs in senile people is an urgent task. This is due to the fact that degenerative or age-associated changes in the respiratory system play an important role in the formation of senile asthenia syndrome and a decrease in the age-related viability of the body as a whole. CT-scans of patients aged 80–90 years were analyzed ($n=31$). Age-associated changes were evaluated: the presence of linear fibrosis, increased pulmonary pattern by the type of reticular (reticular) changes, the presence of gross fibrous reticular changes with cystic cavities and air bullae (by the type of «cellular lung»), as well as the presence of pulmonary emphysema. Most naturally, senile people show changes characteristic of linear pulmonary fibrosis and emphysema. The progression of the process leads to diffuse reticular changes in the interalveolar and intersegmental septa and, in adverse cases, to the formation of gross changes in the type of «cellular lung». Fibro-emphysematous changes are significantly more common in men. A microbiological study of the microbiota of the lower respiratory tract in elderly people was also carried out ($n=16$). When studying the microbiocenosis of the lower respiratory tract in elderly people, the following data were obtained: resident microflora was found in 71% and clinically significant microorganisms were found in 29%.

Key words: *pneumofibrosis, reticular pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, «cellular lung», involutional lung remodeling, microbiota of the lower respiratory tract*

Р.В. Кадников¹, М.В. Васильченко², А.С. Рукавишников¹

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ ПРИ COVID-19

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: kdlb2@yandex.ru; ² Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

При лечении коронавирусной инфекции необходимо учитывать ее течение, изменения в системе кровообращения и нарушения, которые приводят к ухудшению состояния и дальнейшим осложнениям. Нарушение гемостаза при COVID-19 играет важную роль в этиологии и клинических проявлениях заболевания. Умение выявлять факторы и группы риска развития тромботических осложнений, способность динамически интерпретировать показатели периферической крови и коагулограммы, знание диагностических критериев возможных нарушений гемостаза (например, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис-ассоциированная коагулопатия, антифосфолипидный синдром, гемофагоцитоз и гиперкоагуляционный синдром) необходимы для определения показаний к проведению теста. Важно дифференцировать назначение клинически обоснованной терапии (включая антикоагулянты и компоненты крови), которая влияет на сложность общего лечения и прогноз для пациентов с COVID-19. Данная статья представляет собой обзор литературы по теме нарушения гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с мезентериальным тромбозом при COVID-19 за последние несколько лет.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоз, мезентериальный тромбоз, пожилой и старческий возраст, COVID-19

Нарушения гемостаза занимают важное место в патологии человека и являются одной из частых форм типичных расстройств функциональных систем организма, характеризующихся чрезвычайно высокими потенциальными рисками неблагоприятного исхода [1]. У многих пациентов с COVID-19 имеются нарушения гемостаза, которые повышают риск развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания и коагулопатии [4, 5, 10]. К данной когорте относятся, в частности, пациенты пожилого или старческого возраста с мезентериальным тромбозом.

Цель исследования — изучение данных литературы о нарушениях гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с мезентериальным тромбозом при COVID-19.

Материалы и методы

В статье использованы общенаучные методы, прежде всего подходы и методы системного анализа и общей теории систем, анализ и синтез, а также сравнения и обобщения, использован метод обзора литературы за последние 5 лет.

Результаты и обсуждение

В.Б. Гриневиц и соавт. в своих клинических рекомендациях указывают, что болезнь COVID-19 поражает преимущественно людей пожилого и старческого возраста, а также относительно молодых людей с сопутствующей патологией в виде сахарного диабета, гипертонической болезни, сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, почечной недостаточности и других хронических заболеваний [5].

Повышенная восприимчивость людей пожилого и старческого возраста определяется рядом генов, регулирующих старение и контролируемые ими процессы [2, 3]. Эти процессы включают воспаление, апоптоз, окислительный стресс, накопление повреждений ДНК, дисрегуляцию клеточного цикла, митохондриальную дисфункцию, ослабление организма и слабость [6, 11]. Эти процессы в сочетании с началом хронических метаболических, обменных и деструктивных воспалительных процессов определяют тяжелое и часто фатальное развитие COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста с деменцией [5].

Факторы, способствующие развитию тяжелого заболевания и даже летальному исходу при COVID-19, включают снижение числа CD3⁺-, CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, повышение уровня воспалительных цитокинов и С-РБ, лейкоцитоз, нейтрофилию и тромбоцитопению [10]. Активность NLRP3-инфламмосомы и секреция воспалительных цитокинов, особенно IL-1, TNF- α , IL-6 и IL-8, также были тесно связаны между собой [5, 8], причем последний признан показателем тяжести состояния.

А. Amgalan и соавт. отметили, что у пациентов с COVID-19 выявляют изменения гематологических индексов [14]. Например, G. Lu и соавт. [17] продемонстрировали динамику нормальных показателей крови, включая тромбоциты, и связь между тромбоцитопенией и COVID-19.

Все без исключения авторы сходятся во мнении, что наиболее частыми осложнениями COVID-19 у людей пожилого и старческого возраста являются тромботическая микроангиопатия, мезентериальный тромбоз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Исследуя состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией, J. Thachil и соавт. [19] обнаружили высокий уровень D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрин, увеличенное протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время.

F. Zhou и соавт. [20] считают, что основными показателями к госпитализации в отделение интенсивной терапии и высоким риском смерти при COVID-19 являются возраст и наличие осложнений, а также лейкоцитоз, лимфопения, повышение АЛТ, D-димера, креатинкиназы, сердечного тропонина I и сывороточного ферритина. В летальных случаях при COVID-19 наблюдали удлинение протромбинового времени, что коррелировало с тяжестью заболевания. Предрасполагающим фактором к нарушению работы системы гемостаза, особенно у пациентов с мезентериальным тромбозом, может быть процесс чрезмерной иммунной реакции, включающий избыточную секрецию IL-1, IL-6, IL-8, IL-2, TNF- α и многочисленных хемокинов. На поздних стадиях инфекции наблюдается секреция интерферонов 1-го типа, которые не ослабляют, а, скорее, усугубляют состояние [16, 18].

По данным исследования Б.И. Кузника и соавт., у пожилых пациентов с тяжелой формой COVID-19 на ранних стадиях заболевания наблюдается активация системы комплемента с образованием мелких фрагментов C3a и C5a, активация тромбоцитов и ускоренная экспрессия TF на эндотелии и моноцитах.

А.Д. Макацария и соавт. отметили, что у больных COVID-19 макро- и микротромбозы чаще встречали в таких органах, как легкие, селезенка, мозг, желудок и периферические сосуды, а тромбозы развивались как в острой фазе заболевания, так и в позднем периоде через несколько недель [9].

С другой стороны, А.Н. Сергеев и соавт. обратили внимание на то, что мезентериальный тромбоз обусловлен окклюзией мезентериальных кровенос-

ных каналов тромбами в результате атеросклероза, гипертензии, тромбофилии, гиперкоагуляции, полиангиопатии, рака и узелкового периартериита. При этом диагностика и лечение пациентов с острой недостаточностью мезентериального кровообращения были одной из самых сложных проблем в период пандемии [12].

Целесообразно обратить внимание на работу А.В. Ереминой, в которой она перечисляет следующие факторы риска развития мезентериального тромбоза на фоне заболевания COVID-19: возраст старше 60 лет, наличие аритмии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического панкреатита и холецистита, ишемии других органов. У пациентов с мезентериальным тромбозом 90% летальных исходов связано с развитием перитонита [7].

В то же время, В.Б. Гриневиц и соавт. предполагают, что вирус SARS-CoV-2 инактивируется в просвете кишечника при низком рН биоактивными молекулами, вырабатываемыми в толстой кишке (индукция интерферонов 3-го типа через митохондриальные противовирусные сигнальные белки). Прямое повреждение ЖКТ сохраняется при длительной инфекции в связи со склонностью вируса к поражению клеток ЖКТ и возникает при проведении реанимационных мер и многокомпонентной интенсивной терапии в этот период, а также при обострениях хронических заболеваний ЖКТ [5].

В рамках обзора литературы необходимо принять во внимание работу Н.С. Стяжкиной и соавт. В данном исследовании рассмотрена ситуация, когда пациент 71 года доставлен в Республиканскую клиническую больницу скорой помощью 15 ноября 2020 г. с жалобами на локализованные неясные боли в животе. Показания к операции от 17 ноября 2020 г. — наличие клинической картины тромбоза в брыжеечных сосудах подвздошной кишки, операция выполнена под эндотрахеальным наркозом, брюшная полость бедна серозным экссудатом без запаха. Выполнена правосторонняя гемиколонэктомия. Брюшная полость санирована и дренирована. Остановка сердца произошла в 23:25 19.11.2020, несмотря на интенсивное лечение и увеличение дозы вазопрессоров [13]. Это говорит о том, что отсутствие ранней диагностики мезентериального тромбоза привело к летальному исходу.

А.У. Дип и соавт. предполагают, что гомеостаз кишечника может быть нарушен во время обострения заболевания COVID-19 и после выздоровления, даже у пациентов без желудочно-кишечных расстройств. Эта связь возникает с развитием за-

болевания легких, которое усугубляется дисбалансом микроорганизмов в кишечнике, воспалением слизистой оболочки и повышенной проницаемостью [15].

Все это подтверждает тот факт, что в сложный период пандемии необходимо всестороннее изучение механизмов поражения ЖКТ и клинических проявлений этого мультисистемного заболевания. Исследования в этом направлении актуальны и продолжаются несмотря на окончание пандемии.

Заключение

Наиболее ярким клиническим проявлением COVID-19 является поражение легких. Поражение системы свертывания крови имеет важную роль в этиологии и клинической картине заболевания. Гемостатические нарушения при COVID-19 преобладают, в основном, у людей пожилого и старческого возраста, особенно предрасположенных к мезентериальному тромбозу. Это объясняется несколькими факторами. Повышенная восприимчивость гериатрического населения во многом определяется рядом генов и контролируемых ими процессов, которые регулируют старение. Эти процессы включают воспаление, апоптоз, окислительный стресс, накопление повреждений ДНК, дизрегуляцию клеточного цикла, дисфункцию митохондрий, снижение физических функций и истощение.

Проблему нарушения гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с мезентериальным тромбозом при COVID-19 в своих исследованиях рассматривали некоторые авторы. При этом отдельных работ, посвященных исследованию данной специализированной тематики, недостаточно.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Артемьева Е.И., Кужгет Б.У., Корсакова А.В., Гуляева И.Л. Нарушения гемостаза, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // В сб.: Материалы XV Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». <https://scienceforum.ru/2023/article/2018034271> (дата обращения 07.03.2024).
2. Ахмедов Т.А., Сагинбаев У.Р., Рукавишников С.А. Метаболические изменения у людей пожилого возраста с саркопенией // Сибирский науч. мед. журн. 2022. № 4. С. 102–106.
3. Воейкова А.В., Рукавишников С.А., Сагинбаев У.Р. и др. Прогностический потенциал факторов воспаления у пациентов старшего возраста с диагнозом COVID-19 // Успехи геронтол. 2022. № 6. С. 848–855.
4. Воейкова А.В., Рукавишников С.А., Сагинбаев У.Р. и др. Прогностический потенциал факторов воспаления у пациентов старшего возраста с диагнозом COVID-19 // Успехи геронтол. 2022. № 6. С. 848–855.
5. Гриневич В.Б., Лазебник Л.Б., Ю.А. Кравчук и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2022. № 208. С. 4–68.
6. Евневич Ю.В., Давыдова Е.П., Рукавишников С.А. и др. Взаимосвязь микробиоты и хронического воспаления (феномена инфламмейджинга) у людей пожилого и старческого возраста на фоне пандемии COVID-19 // Клин. геронтол. 2023. № 1–2. С. 47–54.
7. Еремина А.В. Этиопатогенетические факторы развития мезентериальных тромбозов // В сб.: Материалы Всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука - 2019». СПб., 2019. С. 709.
8. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2020. № 6. С. 1032–1042.
9. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акуш., гинекол. и репродукция. 2021. № 15. С. 499–514.
10. Пестерев Е.А., Загуменнов А.С. Механизмы нарушения гемостаза при COVID-19 // Молодой ученый. 2022. № 20. С. 196–200.
11. Сагинбаев У.Р. Продукция интерлейкина-6 покоящимися гибридомными эндотелиальными клетками линии EA.HY926 // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. 2022. № 5. С. 12–15.
12. Сергеев А.Н., Морозов А.М. Лечение мезентериального тромбоза в аспекте ранней тромбэктомии из брыжеечной артерии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. № 2. С. 303–311.
13. Стяжкина Н.С., Климентов М.Н. Мезентериальный тромбоз при COVID-19 (клиническое наблюдение) // Науч.-образов. журн. для студентов и преподавателей «StudNet». 2021. № 1. С. 8.
14. Amgalan A., Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count // Platelets. 2020. Vol. 31, № 6. P. 740–745.
15. Din A.U., Mazhar M., Waseem M. et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role // Biomed. Pharmacother. 2021. № 133. P. 110947.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System // Circulation. 2020. № 1. P. 68–78.
17. Lu G., Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case // Clin. Chim. Acta. 2020. № 508. P. 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.034>
18. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo A.P. et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2020. № 10. P. 2404–2407.
19. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18, № 8. P. 2058–2060. <https://doi.org/10.1111/jth.14866>
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. № 395. P. 1054–1062.

Поступила в редакцию 08.04.2024

После доработки 09.04.2024

Принята к публикации 09.04.2024

R.V. Kadnikov¹, M.V. Vasilchenko², A.S. Rukavishnikov¹

**IMPAIRED HEMOSTASIS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS
WITH MESENTERIC THROMBOSIS IN COVID-19**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197119, e-mail: kdlb2@yandex.ru; ² City Hospital № 2, 5 Uchebnyj per., St. Petersburg 194354

In the treatment of coronavirus infections, it is important not only to understand the course of the disease, but also to understand what is happening in the human body, especially in the circulatory system, that is, which disorders lead to deterioration and further complications. Hemostasis disorder in COVID-19 plays an important role in the etiology and clinical manifestations of the disease. The ability to identify factors and risk groups for the development of thrombotic complications, the ability to dynamically interpret peripheral blood parameters and coagulograms, knowledge of diagnostic criteria for possible hemostasis disorders (for example, DIC syndrome, sepsis-associated coagulopathy, antiphospholipids, hemophagocytosis and hypercoagulation syndrome) are necessary to determine the indications for the test. Differentiated prescribing of clinically justified therapy (including anticoagulants and blood components) is important, which determines the complexity of treatment and prognosis for patients with COVID-19. This article is a review of the literature on the topic of hemostasis disorders in elderly and senile patients with mesenteric thrombosis in COVID 19 over the past few years.

Key words: *hemostasis, thrombosis, mesenteric thrombosis, elderly and senile age, COVID-19*