

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 6 2020
Том Vol. 33

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

**COVID-19: геронтологический
и социальный аспекты**

**Патогенез, диагностика
и клиническая картина
ассоциированных с возрастом
заболеваний**

**Профилактика и терапия
в гериатрии**



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



 PEPTIDES

SpaLine®

Твердые мыла Peptides — настоящий экопродукт, в них нет искусственных ароматизаторов и красителей, содержат лишь сочетания эфирных масел и травяных экстрактов.

- ▶ Мыло омолаживающее с пептидами
- ▶ Мыло ухаживающее



МОСКОВСКИЙ ОФИС

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС

СПб., ул. 2-я Советская, д. 4Б,
офис 254
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ

Латвия, Рига, ул. Альберта, 2-9
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

www.peptidesco.com



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 3, N^o 6

Editorial Board:

Anisimov V. N. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Khavinson V. Kh. (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
Baranov V. S. (St. Petersburg)
Francheschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolossova N. G. (Novosibirsk)
Kvetnoy I. M. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Nozdrachev A. D. (St. Petersburg)
Olovnikov A. M. (Moscow)
Skulachev V. P. (Moscow)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging

Ryzhak G. A. (St. Petersburg) — Section editor
Goncharova N. D. (Sochi-Adler)
Kulikov A. V. (Puschino)
Lysenko A. V. (Rostov-on-Don)
Rattan S. I. S. (Aarhus, Denmark)
Roth G. S. (Baltimore, USA)
Vinogradova I. A. (Pertrozavodsk)

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
Bezrukov V. V. (Kiev, Ukraine)
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)
Sidorenko A. V. (Vienna, Austria)

Clinical gerontology

Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Gorshunova N. K. (Kursk)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Korkushko O. V. (Kiev, Ukraine)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Myakotnikh V. S. (Ekaterinburg)
Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)
Proshchayev K. I. (Moscow)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Vorobiev P. A. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)
Zakharova N. O. (Samara)

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)

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 3, № 6

Редакционная коллегия:

Анисимов В. Н. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Хавинсон В. Х. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения

Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Баранов В. С. (Санкт-Петербург)
Вийг Я. (Сан-Антонио, США)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Кветной И. М. (Санкт-Петербург)
Колосова Н. Г. (Новосибирск)
Москалев А. А. (Сыктывкар)
Ноздрачёв А. Д. (Санкт-Петербург)
Оловников А. М. (Москва)
Скулачёв В. П. (Москва)
Хохлов А. Н. (Москва)
Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения

Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Виноградова И. А. (Петрозаводск)
Гончарова Н. Д. (Сочи-Адлер)
Куликов А. В. (Пушино)
Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)
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
Безруков В. В. (Киев, Украина)
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)
Сидоренко А. В. (Вена, Австрия)

Клиническая геронтология

Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбагалло М. (Италия, Палермо)
Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)
Воробьёв П. А. (Москва)
Горшунова Н. К. (Курск)
Захарова Н. О. (Самара)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Коркушко О. В. (Киев, Украина)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Мякотных В. С. (Екатеринбург)
Никитин Ю. П. (Новосибирск)
Процаев К. И. (Москва)
Соловьёв А. Г. (Архангельск)
Татаринова О. В. (Якутск)
Трофимова С. 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)

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 2020. Т. 33. № 6. 208 с., ил.

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР В.Н. АНИСИМОВ

Заведущая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН проф. В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 439 9534;
e-mail: aging@mail.ru, mmv_ag@mail.ru

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

Подписано в печать 20.02.2021 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 26.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p><i>Келасьев В. Н., Первова И. Л.</i> Адаптация пожилых петербуржцев к ситуации пандемии коронавируса</p> <p><i>Парфенова О. А.</i> Самоизоляция пожилых в городе во время пандемии COVID-19 (на примере Санкт-Петербурга)</p> <p><i>Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Смирнов В. С.</i> Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста</p> <p><i>Бубеев Ю. А., Козлов В. В., Сыркин Л. Д., Ушаков И. Б., Усов В. М.</i> Влияние эпидемии COVID-19 на психическое здоровье и психосоциальную поддержку лиц пожилого возраста</p> <p><i>Сизова И. Л., Орлова Н. С.</i> Символическая борьба за реализацию политики «активного долголетия» в российской социально-трудовой сфере</p> <p><i>Залуцкая Н. М., Гомзякова Н. А., Сарайкин Д. М., Ананьева Н. И., Незнанов Н. Г.</i> В чем заключается нормальное когнитивное старение?</p> <p><i>Мякотных В. С., Сиденкова А. П.</i> Возраст-ассоциированные нарушения когнитивных функций и кишечная микробиота: состояние вопроса и перспективы дальнейшего изучения</p> <p><i>Бурьяшева А. О., Стефанова Н. А., Рудницкая Е. А.</i> Нейрогенез в зрелом головном мозге: изменения при старении и развитии болезни Альцгеймера</p> <p><i>Ахмадеева Л. Р., Байков Д. Э., Валитова Р. Р., Екушева Е. В., Войтенков В. Б., Филимонов М. И., Давидян О. В.</i> Нейровизуализационные методы исследования в диагностике деменции</p> <p><i>Гизингер О. А., Долгова В. И., Мамылина Н. В., Черток Н. В.</i> Влияние различных способов реабилитации на функциональные и иммунные показатели у женщин пожилого возраста, перенесших травму верхней конечности</p> <p><i>Зарудский А. А., Процаев К. И., Перуцкая Е. А., Перуцкий Д. Н., Кравченко Е. С., Силутина М. В.</i> Синдром падений у пациентов 65 лет и старше с систолической хронической сердечной недостаточностью</p> <p><i>Щурова Е. Н., Прудникова О. Г., Гвоздев Н. С.</i> Влияние возраста на степень восстановления силы мышц нижних конечностей в отдаленном периоде после оперативного лечения взрослых больных со спондилolistезом</p> <p><i>Борисова Л. В., Пушкин А. С., Ким С. В., Яковлев В. В., Аничков Н. М., Рукавишников С. А.</i> Сравнительная оценка шкал для диагностики синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом</p> <p><i>Бывальцев В. А., Калинин А. А., Оконешикова А. К., Егоров А. В., Голобородко В. Ю., Сатардинова Э. Е., Левина Г. Ю., Бирючков М. Ю.</i> Анализ результатов хирургического лечения первичной невралгии тройничного нерва при использовании лазерной деструкции чувствительного корешка у пациентов пожилого и старческого возраста</p>	<p>1016</p> <p>1027</p> <p>1032</p> <p>1043</p> <p>1050</p> <p>1060</p> <p>1069</p> <p>1080</p> <p>1088</p> <p>1095</p> <p>1103</p> <p>1107</p> <p>1116</p> <p>1122</p>	<p><i>Kelasev V. N., Pervova I. L.</i> Adaptation of elderly Petersburgers to the situation of the coronavirus pandemic</p> <p><i>Parfenova O. A.</i> Older people during the COVID-19 pandemic in the big city: the example of Saint-Petersburg</p> <p><i>Kuznik B. I., Khavinson V. Kh., Smirnov V. S.</i> Features of pathogenesis and COVID-19 course for the elderly and old age</p> <p><i>Bubeyev Yu. A., Kozlov V. V., Syrkin L. D., Ushakov I. B., Usov V. M.</i> The impact of the COVID-19 epidemic on the elderly mental health and psychosocial support</p> <p><i>Sizova I. L., Orlova N. S.</i> Symbolic struggle for policy implementation of «active aging» in the Russian social and labor sphere</p> <p><i>Zalutskaya N. M., Gomzyakova N. A., Saraykin D. M., Ananyeva N. I., Neznanov N. G.</i> What is normal cognitive aging?</p> <p><i>Myakotnykh V. S., Sidenkova A. P.</i> Age-associated cognitive impairment and intestinal microbiota: state of the issue and prospects for further study</p> <p><i>Burnyasheva A. O., Stefanova N. A., Rudnitskaya E. A.</i> Adult neurogenesis: alterations with aging and Alzheimer's disease development</p> <p><i>Ahmadeeva L. R., Baikov D. E., Valitova R. R., Ekusheva E. V., Voitenkov V. B., Filimonov M. I., Davidian O. V.</i> Neuroimaging for the diagnosis of dementia</p> <p><i>Gizinger O. A., Dolgova V. I., Mamykina N. V., Chertok N. V.</i> Influence of various ways of rehabilitation on functional and immunological indicators of the organism of materials of maturity aged by an extreme injury</p> <p><i>Zarudskii A. A., Proschaeu K. I., Perutskaya E. A., Perutskii D. N., Kravchenko E. S., Silutina M. V.</i> Falls in patients with chronic systolic heart failure 65 and more years old</p> <p><i>Shchurova E. N., Prudnikova O. G., Gvozdev N. S.</i> The effect of age on the degree of strength restoration of the lower limb muscles in the long-term period after surgical treatment of adult patients with spondylolisthesis</p> <p><i>Borisova L. V., Pushkin A. S., Kim S. V., Yakovlev V. V., Anichkov N. M., Rukavishnikova S. A.</i> Comparative evaluation of scales for the assessment of senile asthenia syndrome in patients with acute coronary syndrome</p> <p><i>Byvaltsev V. A., Kalinin A. A., Okoneshnikova A. K., Egorov A. V., Goloborodko V. Yu., Sataridinova E. E., Levina G. Yu., Biryuchkov M. Yu.</i> Analysis of the results of surgical treatment of primary trigeminal neuralgia using laser destruction of the sensitive root in elderly and senile patients</p>
--	---	---

Белобородов В. А., Степанов И. А., Томашов И. И., Саакян З. С., Трепезников В. Г., Верхотуров С. О. Факторы риска развития нежелательных клинических явлений после стентирования сонных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста	1130	<i>Beloborodov V. A., Stepanov I. A., Tomashov I. I., Saakyan Z. S., Trepeznikov V. G., Verkhoturov S. O.</i> Risk factors for adverse clinical events after carotid arteries stenting in elderly and senile patients
Мамонтова А. Г., Усольцева Е. Н., Соловьев А. Г. Алгоритм стратификации женщин для дифференцированной терапии климактерического синдрома в сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина	1137	<i>Mamontova A. G., Usoltseva E. N., Soloviev A. G.</i> Algorithm for stratification of women for differentiated therapy of menopausal syndrome in combination with perimenopausal melatonin deficiency syndrome
Троцюк Д. В., Медведев Д. С., Чиков А. Е., Зарипова З. А., Козлов К. Л. Показатели кардиореспираторного нагрузочного тестирования у пациентов с онкологическими заболеваниями легких и пищевода в зависимости от пола и возраста	1142	<i>Trotsyuk D. V., Medvedev D. S., Chickov A. E., Zaripova Z. A., Kozlov K. L.</i> Parameters of cardiopulmonary exercise testing in patients with lung and esophagus cancer according to their gender and age
Богданов А. Н., Волошин С. В., Тьренко В. В., Поляков А. С. Железодефицитная анемия у пациентов пожилого и старческого возраста	1150	<i>Bogdanov A. N., Voloshin S. V., Tyrenko V. V., Polyakov A. S.</i> Iron deficiency anemia in elderly and senile patients
Иорданишвили А. К. Биорегулирующая терапия в геронтостоматологии: достижения и перспективы	1158	<i>Iordanishvili A. K.</i> Bioregulatory therapy in gerontostomatology: achievements and prospects
Мерабишвили В. М., Мерабишвили Э. Н. Достоверность учета и показатели выживаемости больных злокачественной меланомой кожи (C43) с учетом гистологической структуры и стадии заболевания	1165	<i>Merabishvili V. M., Merabishvili E. N.</i> Index of accuracy and survival of patients with malignant melanoma of the skin (C43), taking into account by the histological structure and stage of the disease
Сугарова С. Б., Кузовков В. Е., Кантемирова Р. К., Лиленко С. В., Луппов Д. С., Лиленко А. С., Каляпин Д. Д. Влияние снижения слуха на когнитивную функцию у пациентов пожилого и старческого возраста и ее оценка после кохлеарной имплантации (обзор литературы)	1174	<i>Sugarova S. B., Kuzovkov V. E., Kantemirova R. K., Lilenko S. V., Luppov D. S., Lilenko A. S., Kaliapin D. D.</i> Influence of hearing decline on cognitive function in elderly and senior age patients and its assessment after cochlear implantation (<i>literature review</i>)
Лесонен А. С., Виноградова И. А., Лоскутова Е. Е. Исследование возможности рационального применения антигистаминных лекарственных препаратов у пожилых людей с позиции безопасности и экономической доступности	1181	<i>Lesonen A. S., Vinogradova I. A., Loskutova E. E.</i> Research in possibility of rational use of antihistamines among elderly people from the perspective of safety and economic accessibility
Сигуа Б. В., Земляной В. П., Петров С. В., Игнатенко В. А., Котков П. А. Стратегия хирургического лечения распространенного перитонита у лиц пожилого и старческого возраста	1186	<i>Sigua B. V., Zemlyanoy V. P., Petrov S. V., Ignatenko V. A., Kotkov P. A.</i> Surgical treatment strategy for common peritonitis in the elderly patients
Степанов И. А., Белобородов В. А., Шамеева М. А., Томашов И. И., Саакян З. С., Трепезников В. Г. Распространенность дефицита витамина D у пациентов пожилого возраста, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике	1193	<i>Stepanov I. A., Beloborodov V. A., Shameeva M. A., Tomashov I. I., Saakyan Z. S., Trepeznikov V. G.</i> Prevalence of Vitamin D deficiency in elderly patients planned for spine surgery
Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Николаева А. В. Кальций и витамин К: влияние на костную ткань и сосудистое ремоделирование (обзор литературы)	1200	<i>Bulgakova S. V., Treneva E. V., Zakharova N. O., Nikolaeva A. V.</i> Calcium and vitamin K: effects on bone tissue and vascular remodeling (<i>literature review</i>)
Авторский указатель к тому 33 (№ 1–6)	1209	Authors' Index to Vol. 33 (№ 1–6)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail на адреса: mmv_ag@mail.ru; aging@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. Корректурa авторам не высылаётся, 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 предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (doi); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.

14. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов: а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи); б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований); в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди); г) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
15. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.
16. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
17. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
18. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
19. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

мес	—	месяц
мин	—	минута
млн	—	миллион
млрд	—	миллиард
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
нед	—	неделя
с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча

уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час

<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, IgD, IgE, IgG, IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
<i>NYHA</i>	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
<i>pH</i>	—	водородный показатель
<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:

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

В. Н. Келасьев, И. Л. Первова

АДАПТАЦИЯ ПОЖИЛЫХ ПЕТЕРБУРЖЦЕВ К СИТУАЦИИ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: pervovai@mail.ru

Описание адаптации пожилых к ситуации пандемии коронавируса проводится с позиций целостного подхода, в рамках которого описывается взаимодействие самого пожилого человека, социальной среды, в которую в той или иной форме он включён, и регуляторов этого взаимодействия. Цель работы состояла в выявлении степени готовности основных акторов к достижению требуемого баланса интересов пожилого человека в самосохранении и требований коронавирусной среды в Санкт-Петербурге в период с начала пандемии COVID-19 до конца августа 2020 г. Представлена типологизация пожилых по адаптированности к условиям пандемии. Установлено, что значительная часть пожилых недостаточно адаптировалась к условиям самосохранения, поэтому необходимы технологии обучения пожилых рациональному поведению, оптимизация социальной и городской среды и совершенствование регуляторов их взаимодействия.

Ключевые слова: пожилые, пандемия, социальная среда, регуляторы

Как выяснилось, наиболее уязвимой социальной группой в ситуации пандемии коронавируса оказались пожилые. Причины этого вполне известны: это и максимальная физиологическая уязвимость пожилых среди других возрастных групп, и полиморбидность, ослабленность иммунитета, одиночество, низкий уровень пенсионного обеспечения и связанная с этим недоступность ряда высокотехнологичных видов медицинских услуг. Нет смысла останавливаться на этих уже известных фактах. Вместе с тем, несмотря на большое число работ по проблематике коронавируса, касающихся самых разных аспектов проблемы, начиная от политических [16, 17], экономических [6, 7, 13, 23,], психологических [11, 22, 24, 25, 27, 29] и чисто медицинских [4, 5, 9, 12, 14, 21, 30], ввиду новизны и необычности ситуации пока трудно дать исчерпывающее описание сложнейшей картины адаптации населения, и в первую очередь пожилых, к обрушившейся тяжелейшей ситуации. Работ по социально-гуманитарной проб-

лематике коронавируса не так много и все они посвящены отдельным, частным аспектам проблемы [2, 3, 8, 19, 26, 31, 32, 33]. Работ, посвященных целостному охвату проблематики, практически нет. Собственно пожилым и пандемии посвящено достаточно ограниченное число работ, в основном зарубежных [10, 34–37].

В рамках данного изложения в связи с ограниченностью возможностей полноценного исследования поневоле приходится ограничиться лишь наиболее общими соображениями и достаточно общей картиной избилующего драматизмом процесса адаптации пожилых к пандемии, определенным обобщением и осмыслением сложившейся ситуации. Акторами в этой социальной картине выступают сами пожилые, государство с принадлежащими ему социальными службами, СМИ, научные учреждения, другие социальные институции.

Принципиальным вопросом в построении этой общей ситуации адаптации являются теоретические позиции, с которых будет проанализирована ее динамика. Вне всякого сомнения, на этот процесс влияет огромное число факторов, и для того, чтобы вычлнить наиболее значимые, необходимо опереться на какую-то теоретическую конструкцию. В качестве такой конструкции взята модель предметного поля, возникающего при комплексном подходе к изучению человека в его связи со средой. Эта модель представляет некоторую целостность, в рамках которой разворачивается взаимодействие самого человека (Ч), социальной среды (С), в которую в той или иной форме он включен (семья, соседи, профессиональное окружение, общество, государство), и это взаимодействие направляется определенными регуляторами (Р) — правилами и нормами. В соответствии с данной моделью, понятие адаптации (А) предполагает структуру «человек—среда—регуляторы» и их взаимодействие, что может быть представлено в виде следующей схемы — А: Ч—С—Р (рисунки).

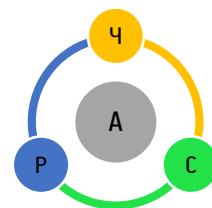
Эта структура представляет собой определенную целостность, предполагающую включение или исключение пожилого человека из среды, детерминированное во многом регуляторами. Среда в ситуации пандемии становится насыщенной разнообразными рисками. Сам пожилой, отображая эти риски, может находиться в ситуации неопределенности, растерянности или, наоборот, собранности и адекватности. Регуляторы представляют собой сложившиеся правовые и моральные нормы, а в ситуации пандемии и насыщенности среды новыми рисками появились и множатся новые правила, ограничения, запреты и штрафы за нарушение режима самоизоляции. Выступая, с одной стороны, формой заботы о пожилых, они в то же время, с другой стороны, могут оборачиваться эйдждизмом, поэтому здесь необходим такт и предусмотрительность.

Структура Ч–Р–С включает основные составляющие процесса адаптации. За состояние регуляторов и их взаимодействие со средой (Р–С) в основном отвечает государство, однако влияние близкого окружения человека и представителей сферы обслуживания нельзя сбрасывать со счетов.

Целью настоящего исследования является выявление состояния основных акторов, определение степени их готовности к достижению необходимого баланса интересов пожилого человека в самосохранении и требований коронавирусной среды.

Под адаптацией понимается такой уровень баланса, который обеспечивает удовлетворение основных интересов и потребностей в самосохранении и поддержании жизненных сил пожилых людей. При этом надо ясно понимать, что для достижения адаптации от всех акторов требуются существенные изменения: пожилой должен ограничить ряд форм непосредственного общения, личных контактов (фактически, существенно скорректировать весь свой образ жизни); социальная среда должна обогатиться некоторым новым содержанием, сдерживающим её резко возросшую рискованность; должны появиться и новые регуляторы включения человека в изменившуюся среду (часто в виде ограничителей). Степень готовности акторов к осуществлению этих изменений, их качество и то, насколько они соответствуют тем срочным временным рамкам, которые диктует пандемия, и будут характеризовать уровень адаптированности пожилого человека к пандемической ситуации.

В задачи настоящего анализа входит последовательное рассмотрение сначала самих пожилых, затем окружающей их социальной среды и да-



Модель адаптации человека в его взаимодействии со средой

лее регуляторов включения пожилых в эту среду. Представляется, что данная стратегия позволит охватить основные составляющие адаптационного процесса, выявить готовность/неготовность их к достижению необходимого баланса в согласовании интересов пожилых и требований агрессивной коронавирусной среды, что, тем самым, позволит в обобщающих чертах осмыслить в целом коронавирусную ситуацию для пожилых за первые 6 мес пандемии в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Изучение рефлексии пожилых осуществлялось на основе наблюдения и качественного-количественного исследования с использованием интервьюирования посредством ответов респондентов на вопросы гайд-интервью и свободного рассказа респондентов о своих впечатлениях о ситуации пандемии в период с конца февраля до начала сентября 2020 г. Наблюдение проводили в естественных условиях в общественных местах и на улице. В результатах исследования рассматриваются примеры ряда типичных форм поведения, характеризовавших определенную, выявленную авторами, таксономию пожилых. Качественный метод исследования, носивший интерпретационный характер, использовали как средство выявления типологии реакций пожилых на ограничения карантина.

Эмпирическую базу исследования составила группа из 102 человек 63–73 лет (47 мужчин, 55 женщин)¹.

Результаты и обсуждение

Пожилые в ситуации коронавируса

Как показало исследование, процесс адаптации к ситуации коронавируса у пожилых проходит по-разному, образуя четыре основных группы реакций на опасность заражения. Наиболее продуктивно

¹ В формировании выборки участвовала студентка бакалавриата СПбГУ по направлению «Социальная работа» А. Самаева.

и успешно адаптация идет у тех пожилых, которые адекватно, рационально отражают ситуацию коронавируса и одновременно активно действуют по профилактике различных рисков. Речь идет о группе адекватно отражающих рискогенную ситуацию и активно с ней борющихся — одной из базовых подгрупп пожилых, выделенных нами в рамках разработанной в предшествующих исследованиях универсальной типологии пожилых [15].

В ситуации коронавируса группы с западением либо активности, либо адекватности имеют выраженные проявления, как и группа с западением сразу обеих типологических составляющих.

К параметрам адекватности и активности в условиях коронавируса добавляется ещё и параметр материального положения пожилых, от которого во многом зависит реализация самосохранительного поведения. Достаточность материальных средств дает возможность проявления наиболее продуктивной адаптации у подгруппы пожилых, характеризующейся высокой степенью адекватности осознания опасности ситуации и одновременной активностью по устранению рисков собственному здоровью для реализации самосохранительного поведения. Представители этой подгруппы, признавая в полной мере связанные с пандемией угрозы, соблюдают социальную дистанцию, носят маски и перчатки, где необходимо, и стараются разнообразить своё поведение новыми практиками физических упражнений, более рациональным питанием, осваивают интернет-пространство, новые формы дистантного взаимодействия с родственниками, друзьями, социальными службами, больше времени посвящают различным творческим занятиям, медитации, поддержанию чистоты квартиры и т. п. У них сложился баланс собственных потребностей и требований коронавирусной среды. *«Поддерживаю в себе ощущение опасности. Столько смертей... Стараюсь не нарушать режима самоизоляции... Но нельзя же всё время находиться дома. Выхожу на прогулки. Контакт с подругами по-прежнему много, как и без самоизоляции, но по телефону и видеосвязи. Привыкаю к интернет-общению. Стала больше времени уделять поддержанию чистоты квартиры. Постоянно слушаю СМИ, смотрю новости в интернете. Осваиваю дыхательную гимнастику, медитацию, утром каждый день делаю большую зарядку». «Нахожусь все время дома, стараюсь никуда не выходить, только по крайней нужде. Занимаюсь творчеством, нашла себе занятие по интересам — алмазную*

вышивку. Занимаюсь йогой, веду здоровый образ жизни». «Стараюсь не сидеть, а двигаться. Тем более, я сейчас нахожусь на даче, развлекаю себя домашними делами». «Смотрю телевизор, читаю книги, дочка продукты и газеты покупает. Утром занимаюсь физкультурой с гантелями по пять килограмм». Судя по выборке и наблюдениям, эта подгруппа пожилых, к сожалению, многочисленна.

Как показало исследование, выявлены пожилые, у которых западает либо один компонент (адекватность), либо другой (активность), а то и оба, при этом риск заражения или ухудшения здоровья существенно возрастает. И это верно не только в отношении пожилых, но и других возрастных групп.

Чаще всего среди пожилых встречаются представители, у которых западает именно активность. Они прекрасно понимают угрозу заражения, соблюдают требования по ношению масок, перчаток и самоизоляции, но ничего не предпринимают для профилактики гиподинамии, гипоксии, нарушения метаболизма. *«Сидим дома, никуда не ходим, продукты привозят дети, правда, кушаем фрукты и овощи, принимаем витамины, употребляем мед, лимон, имбирь. Пьем таблетки, чтобы здоровье поддерживать». «На улице не бываю, только кушаю больше овощей и фруктов и принимаю таблетки». «Смотрю телевизор, продукты приносят волонтеры».*

При снижении адекватности, но сохранении активности часто просматривается парадокс. *«Несколько дней бегал на балконе, потом вокруг дома. Дом отдельный, „торчок” в зеленом районе Удельной. Напугали слежкой, стал бродить дворами, в магазин ходил до 9 утра. Иногда перебежками — в глухие части парка. Понравилось, и пандемии перестал бояться». «Да уж, лжи и небылиц слышу и вижу много. Правдивая информация властям не выгодна, её вообще нужно искать с собаками... Масочная ситуация надумана и ни от чего не защищает — это фейк». «Как не носил маску, так и не буду — это все ерунда...». «Это все вранье, придумано, чтобы обрушить экономику — никакой пандемии нет! Я сам не ношу маску и вам не советую — только затрудняет дыхание». «Я слушала лекцию в интернете — нет никакой пандемии, глупости все это для дурачков, а цифры заражения — это все выдумки». «Маски не спасают от вирусов, а только ослабляют здоровье и нормальную циркуляцию воздуха, там образуются колонии*

микробов, которые тебя могут заразить чем угодно». «Держать на изоляции людей в течение стольких месяцев — это вообще преступление. Давно надо было открывать парки, скверы, библиотеки и зрелищные места, чтобы люди могли спокойно общаться... Не надо нагнетать и усугублять обстановку. Что, у нас было мало различных вирусов?»

Примером западения и адекватности, и активности можно считать следующий случай наблюдения. В небольшом, плохо проветриваемом магазине по продаже медтоваров скопилось очередь. Часть людей без масок. Раздается звонок по смартфону одному из стоящих в очереди людей. Он без маски, начинает очень громко разговаривать. Сначала разговор идет о каких-то общих делах, но потом он сообщает собеседнику «у меня заболела ковидом жена, однако я нашел ей хорошего фтизиатра с большим стажем работы в военном учреждении, где я раньше работал сам... думаю, вытянет». Очередь, слыша эти слова, начинает беспокоиться. Один из пожилых обращается: «Вы хотя бы надели маску». В ответ слышится: «Я что, выгляжу больным?» Пожилой: «...но вы же сказали, что у вас больная жена, значит, вы потенциальный носитель инфекции». Бросив неприязненный взгляд на пожилого, говоривший по телефону взял маску, которую предложил продавец, однако надевать её не стал — просто держал её в руках, ожидая, пока его обслужат, и с довольным видом покинул помещение.

В данном случае человек не понимает или не желает понять, что он несет угрозу заражения другим людям, не говоря уже о полном неуважении к окружающим. И таких потенциальных распространителей инфекции немало. Они часто уверены в своей правоте и не реагируют на замечания.

Кроме того, существуют пожилые, которые всё правильно понимают, но ничего не предпринимают для выполнения требований коронавирусной ситуации. Пожилая — в прошлом высококвалифицированный профессионал с ученой степенью — никак количественно не скорректировала в период пандемии своих шопинговых привычек и продолжала походы по магазинам, которые оставались открытыми на период карантина, не пользуясь средствами индивидуальной защиты. Такой тип поведения, кроме того, может характеризоваться стремлением «закрыться» от ситуации. «Я просто ничего не хочу слышать об этом коронавирусе». «Если не буду бояться, то и не заболею».

Некоторые, наоборот, настолько напуганы, что сидят дома и вообще боятся выйти из дома. «Из квартиры не выхожу совсем, дочка оставляет продукты за дверью, не видела ее уже три месяца». «Очень боюсь выйти из квартиры даже вынести мусор».

Еще одним параметром, влияющим на трудности адаптации пожилых, является повышенная тревожность ввиду нарастания разобщенности людей и атомизация общества. Ограничения для пожилых в личном общении в этой ситуации неизбежны и это повышает дискомфорт, снижает адаптацию и повышает тревожность. «Боюсь поговорить со знакомыми при встрече, сестра на скамейку на улице для отдыха». «Теперь нельзя ни обнять близких, если с ними не проживаешь, ни поцеловать внука или подругу при встрече по русскому обычаю, даже руку пожать нельзя». «Шарахаюсь от прохожих, не пользуюсь лифтом, хотя сердце выскакивает, когда поднимаюсь по лестнице». «У человечества иммунитета практически нет, поэтому любая инфекция губительна. Кроме того, запущены глобальные программы уничтожения человека, а это может привести к любым бедствиям. Я не выхожу из дома, мою руки все время, даже форточку боюсь открывать».

Ко всему этому, взаимответственность разных возрастных групп друг перед другом в новых условиях пока не сложилась. Молодежь, как выяснилось, чаще пожилых нарушает требования самоизоляции, масочно-перчаточного режима и их жертвами нередко становятся именно пожилые. В СМИ даже появились термины «коронавирусный диссидент» и «коронавирусный терроризм», подхваченные общественным сознанием, когда недолечившиеся больные и бессимптомные носители вируса находятся в общественных местах без масок, перчаток, не выдерживают дистанцию и могут заразить остальных, прежде всего пожилых. Иногда это происходит произвольно. «Соседка поцеловала внука при встрече и заболела, а внука — ничего, хотя у нее оказался ковид».

С течением времени люди устали, перестали реагировать на предупреждения, недооценивают опасность, следуют личным мотивам (спешка, неверие, наплевательское отношение). СМИ и интернет в целом приучают к мысли, что, в принципе, переболеют все, и некоторые придерживаются мнения, что чем раньше, тем лучше, несмотря на мнение эпидемиологов, что вирус со временем может терять агрессивность и в этом случае последствия

могут быть не столь серьезными. К тому же, в СМИ постоянно повторяется информация о количестве выздоровевших, что расслабляет аудиторию. На самом деле, понятие «выздоровевший» крайне относительное, поскольку ковид оставляет серьезные осложнения многих систем организма, таких как дыхательная, с рубцами на легочной ткани, сердечно-сосудистая система, мочеполовая система и даже ЦНС. К тому же, нет долгосрочных наблюдений над состоянием здоровья тех, кто перенес вирус в легкой степени или даже бессимптомно.

Влиянию СМИ в период пандемии уделяется достаточно большое внимание в литературе [18, 20, 28]. Отношение же пожилых к СМИ самое различное — от полной веры до самой резкой критики. *«Верю — я не думаю, что СМИ будет обманывать в этом. Слежу за новостями в стране и мире».* *«Многие привыкли верить телевизору и официальным СМИ, послушны, боятся всего и всех».* *«Доверяю СМИ, но не всей информации. Не всю правду нам рассказывают!».* *«СМИ не доверяю. Мне кажется, цифры сильно приуменьшены, и заболевших с умершими намного больше».* *«Стараюсь использовать разные источники информации, анализирую официальные данные. Понятно, что там не всегда концы с концами сходятся, но тенденцию, тем не менее, проследить можно».* *«А как может население ответственно подходить к этим мерам, если ТВ-программы первых каналов — Малышева со своим «Здоровьем», разные Круглые столы и другие — наперебой утверждали, что вирус не так уж и опасен, маски излишни. Видя такую несогласованность рекомендаций, многие просто перестали соблюдать даже минимальные меры предосторожности».* *«В последнее время не интересуюсь информацией, потому что не доверяю СМИ».* В соцсетях появился призыв не носить маски вообще, поскольку их ношение свидетельствует о «рабском подчинении» власти, а пандемия — это как раз ее «придумка». Реакции на эту информацию со стороны самой власти пока не наблюдается. Увещеваний и уговоров в этом случае явно недостаточно.

Новую опасность представляют и начинающие снова возвращаться туристы, заблокированные пандемией за границей, и те, кто уезжал в начале августа 2020 г. как в другие российские регионы, так и за границу, и возвращаются к началу учебного года.

После спада заболеваемости в России и Санкт-Петербурге в умах и поведении населения, включая пожилых, наблюдается «расслабленность». В местах скопления людей — магазинах, аптеках, транспорте, различных салонах по обслуживанию населения — служащие «забывают» или не имеют возможности напоминать посетителям о ношении масок, перчаток и соблюдении необходимой дистанции. Только некоторые фирменные магазины вверили в обязанность охранникам на входе следить за соблюдением карантинных мер. В обычных продовольственных магазинах часто ни кассиры, ни покупатели, ни служащие масок и перчаток не носят или спускают маски на подбородок и не пользуются перчатками. Пока противовирусное поведение хотя и включено в их должностные обязанности, но при отсутствии должного контроля по его выполнению пробуксовывает. В метро часто не требуют надевать маски, хотя служба охраны, стоящая на входе, могла бы просто не пропускать людей без масок, как и кондукторы в наземном транспорте, или хотя бы напоминать о необходимости их ношения. Все реже и реже можно увидеть людей в масках в транспорте, особенно молодых.

На пути приобщения к жизни в новой реальности у пожилых возникает много абсолютно новых психологических и социальных задач. Обучать пожилого человека их решению должны специалисты, такие как психологи, медики, социальные работники. Механическое выполнение требований самоизоляции без дополнительных мер ведет к обездвиженности, гиподинамии, угасанию целого ряда жизненно важных функций. В этом случае старики могут оказаться на больничной койке из-за прогрессирования хронических заболеваний или превратиться в отверженных, на возможность чего справедливо указывает В. Н. Анисимов [1].

«Только недавно удалось убедить свою 80-летнюю подругу начать выходить на улицу — она целый месяц сидела дома» — пожаловалась одна из пожилых на свою соседку.

«Четыре месяца просидела на диване перед телевизором, теперь болит тазобедренный сустав, врачи пугают операцией по замене, приходится принимать обезболивающие». *«Сидел дома все время пандемии, почти не двигался, теперь каждый шаг с одышкой, выхожу только с женой, на короткое время, и то со складным стулом».* *«Боюсь выходить на улицу, все кажется больными, мою руки каждые 10–15 минут, все протираю в доме антисептиками каждый час».*

Если пожилой человек утрачивает самостоятельность, критичность и способность корректировать обрушивающийся на него поток информации СМИ, то часто слишком буквально понимает советы и рекомендации по самосохранению, чем причиняет себе вред. Отсутствие соответствующих разъяснений для этой уязвимой группы можно считать проявлением эйджизма, поэтому необходимо обязать специалистов заниматься таким разъяснением, а не отмахиваться от пожилых, списывая все на недостаток времени.

Среди полярных групп, адекватно понимающих и соблюдающих ограничительный режим, неадекватно реагирующих и его не соблюдающих в достаточной мере, по нашей выборке доминируют группы с адекватным пониманием ситуации пандемии. Большинство респондентов относятся к промежуточному типу адекватно реагирующих, но неактивных (таблица).

В зависимости от ситуации, респонденты могут переходить из одной группы в другую по показателю адекватности.

В ходе пандемии многие из пожилых ожидали материальную помощь от государства по примеру денежных выплат семьям с детьми для приобретения защитных средств. Некоторые обращались за такой материальной помощью в Комитет по социальной политике Санкт-Петербурга. Исследование этих обращений показало, что чаще всего это были неработающие одиноко проживающие женщины 65–74 лет с небольшим месячным доходом (до 12 тыс. руб.)¹. Надо отметить, что материальная помощь обратившимся была оказана.

Вместе с тем, одни «мягкие» меры вряд ли смогут внедрить в сознание горожан мысль о том, что прервать цепь заражений можно только при соответствующем соблюдении карантинных мер. Необходимы более жесткие мероприятия по контролю соблюдения охранительных мер в совокупности с доступным для пожилых разъяснением меняющейся вирусной ситуации, а также уже имеющихся и вновь возникающих рисков.

Социальная среда в ситуации коронавируса

Социальную среду в ситуации пандемии представляют дальняя и ближняя среда — государство, социальные службы, семья, соседское и профессиональное окружение, система образования, среда местного сообщества и т. д. Коронавирусная

Распределение респондентов по типам реакции на коронавирус, %

Адекватная и активная	Адекватная и неактивная	Неадекватная и активная	Неадекватная и неактивная
17	65	7	11

ситуация проникла во все эти среды, накрыла, уравнила всех включенных в неё субъектов. Разные возрастные группы оказались в ситуации одинакового повышенного риска. Однако рассчитывать на поддержку этих сред они могут в разной степени и в разных формах.

Государство представлено для пожилого Комитетом по социальной политике и различными социальными службами на местах и Комитетом по здравоохранению с поликлиниками и врачами общей практики по первому обращению. В некоторых районах Санкт-Петербурга терапевты обзванивали пожилых, прикрепленных к поликлинике, чтобы выяснить их самочувствие и нет ли у них признаков коронавируса. В каждом из 18 районов города имеются сложившиеся комплексные центры социального обслуживания, работающие с пожилыми и инвалидами, чья поддержка могла бы помочь пожилым преодолеть трудности коронавирусной ситуации, однако они работают только с ранее прикрепленными пожилыми. Насколько должна бы была измениться деятельность этих центров и в целом социальных служб в условиях пандемии?

Что касается Комитета по социальной политике Санкт-Петербурга, то им осуществлены две единовременные денежные выплаты пожилым: за соблюдение масочного режима в размере 800 руб. (режим был введен в Санкт-Петербурге с 12.05.2020 по 31.05.2020; за соблюдение режима самоизоляции в размере 2 000 руб. (неработающим пожилым). Тем не менее, эти весьма скромные меры материальной поддержки потребовали преодоления большого числа бюрократических препятствий. К тому же, при их реализации выяснилось, что выплатами не могут воспользоваться военные пенсионеры из-за межведомственной разобщенности. Что же касается изменения регламента деятельности социальных служб, привнесения в их работу новых технологий, учитывающих специфику коронавирусной ситуации, то здесь существенных изменений не произошло.

Не изменились (на август 2020 г.) должностные обязанности социальных работников — они как делали акцент на разносе еды и таблеток, так и продолжают это делать. Мы не говорим, что

¹ Данные Комитета по социальной политике администрации Санкт-Петербурга (июнь 2020 г.).

это плохо, но это могут делать и другие службы, скажем, те же торговые сети, а социальный работник должен помогать пожилым осваивать новые (учитывающие их индивидуальные особенности) технологии выдерживания самоизоляции, помогать раскрыться творческим наклонностям пожилых, чтобы скрасить вынужденное затворничество и т. п. Социальные работники должны выступать в роли действительного, а не формального защитника интересов пожилых. Роль защитника — одна из основных ролей социального работника, однако эта роль пока не исполняется, есть лишь следование трафаретным шаблонам. В связи с этим имеются основания говорить о слабой готовности социальных служб к продуктивной и обогащенной новым содержанием работе в условиях коронавируса. К тому же, родственники клиентов социальных работников часто жалуются на отсутствие за ними систематического контроля и прием на работу в качестве социальных работников лиц, не прошедших надлежащей подготовки и не имеющих соответствующего образования. Немало замечаний высказывается и в адрес сиделок, которые за время своего дежурства с пожилыми «умудряются» неоднократно отлучаться на другие работы, заниматься своими делами, посещать торговые и другие центры и т. д. Следует, тем не менее, отметить и определенный уровень опасности для социальных работников по обслуживанию пожилых в новых условиях, который им пока не компенсируется, кроме масок и перчаток.

Важнейшая поддерживающая среда для пожилых — их собственная семья. Однако и здесь ситуация очень неоднозначная, поскольку семьи очень разные. Максимальной поддерживающей силой обладает семья, в которой все члены, сохранив здоровье, стараются поддерживать друг друга, вести здоровый образ жизни, практикуют физические упражнения и т. д. Роль заботливых близких родственников для пожилых очень велика.

Однако существуют и другие типы семей, в которых близкие находятся в других регионах или за рубежом и не могут осуществлять необходимую помощь или им просто нет дела до своих стариков. Есть типы семей, в которых имеется токсикоман, изводящий всю семью. Ни о какой поддержке пожилого в этом случае не может быть и речи. Социальные участковые, которые должны выявлять пожилых, требующих помощи, и социальные службы, обязанные дифференцировать виды услуг применительно к разным типам семей, пока реального успеха не имеют.

Перенасыщенность людьми, строительных объектов городской среды, особенно в спальнях районах, крайне негативно влияют на распространение коронавируса, повышая количество контактов из-за концентрации людей на ограниченных пространствах, например, приводит к конфликтам в лифтах высотных домов между теми, кто носит и не носит маски. Пожилые часто опасаются пользоваться лифтами и поднимаются пешком, несмотря на противопоказания. Плодить и дальше «человеческие муравейники» в Санкт-Петербурге в условиях пандемии вряд ли оправдано, однако строительный бизнес не пойдет на какие-либо коррективы.

Нарушения оказались присущи и целому ряду социальных объектов — некоторые салоны, парикмахерские, ателье, центры обслуживания продолжали нелегально работать и в период официального запрета. Нередкими были (в июне—августе 2020 г.) и массовые нарушения коронавирусного режима в парках и на территориях некоторых пригодных для купания водоемов. В городе существенно выросло потребление алкоголя. Драма городской власти в том, что она не знает, как справиться с создавшейся ситуацией. Видя общую расслабленность и понимая её преждевременность, власть склонна обвинять горожан в том, что именно из-за нарушения ими режима самоизоляции город, выйдя на плато, долго не мог начать спускаться с него, а цифры летальности от коронавируса начали прыгать уже в первую неделю снятия большинства ограничений (29–30.07 — 0 чел.; 31.07 — 20 чел.; 1.08 — 9 чел.; 2.08 — 4 чел.; 3.08 — 22 чел.). Тем не менее, власть города настойчиво ищет средства и технологии влияния на общую беспечность горожан. Возможности для этого у неё есть.

Одним из удачных примеров эффективности действия властей является задействованность громкоговорителей МЧС с частыми напоминаниями о необходимости самосохранительного поведения, включавшихся в 11.00 и повторявшихся каждые 2–3 ч с начала пандемии до начала июля 2020 г. Они хорошо себя зарекомендовали за счет своей громкости и понятности сообщений. Рекомендации доходили буквально до каждого горожанина, проникая и сквозь стены квартир, заставляя рефлексировать информацию. Эффект от них был налицо: люди им внимали, их включение, громкий звук говорили о серьезности ситуации. Вероятно, надо было бы продлить их действие именно в условиях потери чувства опасности

на этапе плато и снижения заболеваемости, чтобы люди, особенно пожилые, не теряли бдительность. Нельзя не отметить и появление бесплатной телефонной горячей линии, но ее популяризации не было уделено достаточно внимания, и большинство горожан, в особенности пожилые, не пользовались ее услугами в самый острый период. Важно наладить обучение пожилых рациональному, продуктивному проведению режима самоизоляции, профилактике возникающих при этом наиболее типичных ошибок. Именно городские СМИ могли бы взять на себя такие функции.

В силах власти поднять административную ответственность руководителей организаций и ведомств, в которых есть скопления людей, за нарушение мер безопасности. Можно привлечь и потенциал поднявшихся добровольческих, волонтерских движений к соблюдению режима самоизоляции, пропаганде его необходимости среди всех групп населения. Следует также поднять роль некоммерческих организаций и наладить их продуктивное взаимодействие с государственными социальными службами, тем более что они хорошо зарекомендовали себя в период пандемии. Борьба с коронавирусом — дело не только государства, но и всего общества.

Для сохранения баланса мягких и жестких мер по регулированию самоограничительного поведения горожан следует организовать широкие общественные обсуждения, привлечь потенциал многочисленных городских вузов, задействовать уличную и транспортную рекламу. Это, разумеется, лишь некоторые из имеющихся у власти возможностей в сохранении достигнутого снижения заболеваемости и смертности в городе и превенции вполне возможной второй волны.

Регуляторы включения пожилых в социальную среду

По поводу регуляторов включения населения в социальную среду в период коронавируса в администрации и Роспотребнадзоре города было больше всего дискуссий, предложений различных мер по ограничению или стимулированию активности населения, включая пожилых, — от весьма жестких в период подъема пандемии до относительно мягких. Жесткие меры, как известно, были в полной мере реализованы в Москве, более мягкие — в Санкт-Петербурге. Жесткие, хотя и вызвали протесты определенных социальных групп, доказали свою эффективность, мягкие — привели к некоторой расслабленности людей, но давали опре-

деленные свободы. Тем не менее, доминирование только мягких мер, порождая нарастающую у населения безответственность, ведет к тому, что власть фактически рискует получить новую волну коронавируса. Мягкие регуляторы рассчитаны, прежде всего, на высокую сознательность и ответственность как во взаимодействии разных возрастных групп, так и отдельных индивидов друг перед другом со взаимным контролем, что в условиях города далеко не всегда имеет место. Факты свидетельствуют о том, что люди вообще, несмотря на чрезвычайно высокую рискогенность ситуаций, отнюдь не всегда готовы отказываться от рискованных форм поведения, предпочитая вытеснить негатив из своего сознания, замещая его различными мифами, тем самым сохраняя резон придерживаться прежних поведенческих стереотипов. «Помогать» отказаться от этих стереотипов должны новые формы регуляторов. Любые новые формы регуляции обязательно должны преломляться во внутреннем мире людей с позиций их жизненных сил и ресурсов, в особенности это касается пожилых. Эти формы должны быть индивидуализированы по отношению к разным подгруппам пожилых.

Формирование регуляторов включения в социальную среду должно начинаться с корректировки уже существующих правовых норм и ограничений и добавления к ним того, что диктуется коронавирусной ситуацией. Новые скорректированные нормы должны соответствовать принципам морали и адаптировать к ним общественное мнение. Однако известно, что и новые правовые нормы, и общественное мнение в естественных условиях формируются достаточно долго. При этом сама экстренность ситуации естественным образом повышает возможность ошибок, просчетов в формировании этих норм.

Избежание ошибок при формировании новых регуляторов может компенсировать компетентность власти через привлечение специалистов, научных кругов и общественных обсуждений. В Санкт-Петербурге большое число вузов и научных центров, способных принять участие в формировании и корректировке специфических для коронавирусной ситуации регуляторов поведения горожан. Вместе с тем, новые регуляторы формируются не только местной, но и федеральной властью с учетом специфики ситуации в конкретном регионе страны. При этом надо сознавать, что они могут приходиться в противоречие с прежними стереотипами поведения на местах, интересами местного бизнеса и планами администрации.

Поэтому новые регуляторы могут не приниматься определенными социальными группами. Для преодоления таких противоречий необходим непростой путь комплектации регуляторов, их принятия общественной моралью и общественным сознанием и далее малым и средним бизнесом. Часто роль этих регуляторов недооценивается, а их значимость заглушается хором возмущающихся и негодующих. Тем не менее, приоритетная роль таких регуляторов неоспорима и ее ещё предстоит осознать. Они должны быть выше интересов отдельных личностей, социальных групп и бизнес-сообществ. Существо таких регуляторов должны составлять выработанные городской властью и законодательно закрепленные нормы, а также принятый в ходе широких общественных дискуссий баланс жестких и мягких мер, на которые должны ориентироваться как пожилые, так и другие возрастные группы.

Трудно пока судить, в какой мере властные структуры Санкт-Петербурга используют все имеющиеся в их распоряжении ресурсы для формирования новых регуляторов включения пожилых в социальную среду и предотвращения новых волн пандемии.

Заключение

Проведенный обобщающий анализ по реакции пожилых на ситуацию коронавируса и вынужденную самоизоляцию показывает, что только часть пожилых достигает приемлемого баланса в соотношении своих интересов с требованиями коронавирусной ситуации. Часть пожилых соблюдала все требования, но пострадали соматически и психологически за счет низкой двигательной активности, часть — не поступились привычными, стереотипными формами поведения даже под напором коронавирусной ситуации, часть — «спрятались в раковину». Судить о конкретной численности описанных подгрупп пожилых ввиду высокой динамичности и изменчивости ситуации пока затруднительно. Тем не менее, большинство пожилых по результатам исследования адекватно воспринимают угрозу пандемии, используют средства индивидуальной защиты, но недостаточно активно занимаются профилактикой соматических заболеваний и психологических состояний, вызванных самоизоляцией.

В целом констатируется недостаточная адаптированность пожилых к жестким требованиям коронавирусной ситуации, неполноценность окружающей их социальной среды и регуляторов включения

пожилых в эту среду. Идет формирование этой системы, причем ее становлению мешает целый ряд факторов. Это и естественное тяготение пожилых людей к прежним паттернам поведения, и отсутствие в социальной среде эффективных средств убеждения людей в рискогенности ситуации, и отсутствие коррекции преждевременной расслабленности людей, и несформированность четкой программы информирования населения, и недостаток взаимной ответственности возрастных и социальных групп.

По отношению и к пожилым, и к социальной среде, и к новым регуляторам включения пожилых в эту среду возникает целый комплекс нерешенных задач.

В отношении пожилых — это достижение баланса между интересами пожилых в самосохранении и требованиями коронавирусной среды через технологии обучения пожилых рациональному поведению в условиях самоизоляции, поднятию уровня их культуры и эффективность их обслуживания социальными службами, а также использование всех возможных ресурсов городской социальной среды для преодоления «расслабленности».

По отношению к социальной среде — это обогащение деятельности обслуживающих пожилых социальных служб новым, коронавирусным содержанием, включающим расширение регламента их деятельности; повышение протекторных функций; поднятие ответственности руководителей торговых и обслуживающих организаций за нарушение посетителями самоизоляционного режима и требование им самим обеспечивать посетителей защитными средствами; более полноценное использование потенциала добровольческих и волонтерских движений для помощи и контроля за соблюдением необходимого режима; привлечение ресурсов МЧС для поддержания этого режима и профилактики общей расслабленности горожан; поднятие роли некоммерческих организаций в борьбе с коронавирусом и т. д.

По отношению к регуляторам — это интенсификация поиска отвечающих специфике культурного пространства Санкт-Петербурга мягких и жестких регуляторов поведения горожан, поиск их баланса, привлечение для этого поиска потенциала вузов и научных центров города, который пока использовался недостаточно.

Констатируемый уровень адаптированности пожилых к ситуации коронавируса не выглядит странным или малопривлекательным, поскольку формировался в условиях чрезвычайной ситуации,

реакция на которую разворачивалась по принципу «тушения пожара». Вовлеченные в ситуацию пандемии актеры просто не могли продемонстрировать максимальную адаптированность к коронавирусной ситуации за столь короткое время.

Таким образом, обобщенный анализ сложившейся ситуации с пандемией в Санкт-Петербурге показывает, что процесс адаптации пожилых находится в динамике и детерминирован всеми основными акторами, однако требуется постоянный мониторинг для коррекции их деятельности, который наиболее эффективен при целостном подходе.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н. Почему наши старики превратились в отверженных: интервью Росбалту 10.06.2020. <https://www.rosbalt.ru/russia/2020/06/10/1848278.html>
2. Абрамов А.В., Багдасарян В.Э., Бышок С.О. и др. Пандемия COVID-19: конец привычного мира? // Вестн. Московского гос. областного ун-та. 2020. № 2. С. 3–83.
3. Багрева Е.Г. Философия культуры, образования и права: уроки COVID-19 // Науч. горизонты. 2020. № 6 (34). С. 5–20.
4. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (covid-19) и сердечно-сосудистые заболевания // Комплексные пробл. сердеч.-сосуд. заболеваний. 2020. Т. 9. № 2. С. 17–28.
5. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т. 11. № 2. С. 60–80.
6. Буряк В.В. Пандемия COVID-19, инфопаника и поствирусная экономика // Бенефициар. 2020. № 77. С. 35–39.
7. Валуйская А.Д. Влияние COVID-19 на российскую экономику // Наука XXI века: актуальные направления развития. 2020. № 1–1. С. 260–263.
8. Воденко К.В., Самыгина Л.В., Самыгин П.С., Самыгин С.И. Социальная атомизация в России в период пандемии коронавируса: особенности проявления и перспективы преодоления // Вестн. Южно-Российского гос. тех. ун-та (Новочеркасского политехнического института). Серия «Социально-экономические науки». 2020. Т. 13. № 2. С. 100–107.
9. Давтян Д.В., Чобанян А.К. Некоторые вопросы уголовной ответственности за распространение вируса КОВИД-19 // Вопр. рос. юстиции. 2020. № 6. С. 358–363.
10. Доброхлеб В.Г. Современная пандемия и риск роста социальной изоляции пожилых людей // Науч. обозрение (серия 1 «Экономика и право»). 2020. № 3. С. 166–173.
11. Ениколопов С.Н., Бойко О.М., Медведева Т.И. и др. Динамика психологических реакций на начальном этапе пандемии COVID-19 // Психол.-педагог. исследования. 2020. Т. 12. № 2. С. 108–126.
12. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В. и др. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный мед. журн. 2020. № 1. С. 5–22.
13. Зюкин Д.В. COVID-19 или рестарт экономики // Наука и практика регионов. 2020. № 1 (18). С. 74–80.
14. Карамнова Н.С., Драпкина О.М. COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций) // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2020. Т. 19. № 3. С. 327–330.
15. Келасьев В.Н., Первова И.Л. Пожилые и государство: специфика взаимоотношений в современной России

на примере пожилых жителей Санкт-Петербурга // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 794–801.

16. Коронавирус как миропреобразующий феномен? // Изв. Иркутского гос. ун-та (серия «Политология. Религиоведение»). 2020. Т. 32. С. 4–6.
17. Лопата Л.А. COVID-19 как политический триггер // Власть. 2020. Т. 28. № 2. С. 292–294.
18. Майнас Р.И. Влияние блоггинга на россиян в условиях пандемии 2020 г. // Науч. электрон. журн. Меридиан. 2020. № 12 (46). С. 93–95.
19. Маликова Т.В., Новикова Т.О., Пирогов Д.Г., Мурза-Дер Г.А. Отчет по результатам опроса «социокультурные представления о коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Психология человека в образовании. 2020. Т. 2. № 1. С. 119–122.
20. Малькова В.К. Коронавирус в российском информационном пространстве // Вестн. антропологии. 2020. № 2 (50). С. 206–224.
21. Михайловская Т.В., Яковлева Н.Д., Сафронов М.А., Харламова Я.И. Потенциальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему // Физическая и реабилитационная мед. реабилитация. 2020. Т. 2. № 2. С. 133–139.
22. Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы) // Омский психиатр. журн. 2020. № 2-S1 (24). С. 4–10.
23. Паздникова Н.П., Глазкова Н.Г., Буреш Д.С. COVID-19: Влияние нового типа коронавирусной инфекции на национальную экономику // Экономика: вчера, сегодня, завтра. 2020. Т. 10. № 2–1. С. 169–177.
24. Первичко Е.И., Митина О.В., Степанова О.Б. и др. Восприятие COVID-19 населением России в условиях пандемии 2020 года // Клини. и специальная психол. 2020. Т. 9. № 2. С. 119–146.
25. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции // Леч. дело. 2020. № 1. С. 82–88.
26. Похилько А.Д., Шабашова Н.М. Изменения общественного сознания под влиянием современной пандемии // Гуманитарные и социальные науки. 2020. № 2. С. 75–81.
27. Розанов В.А. Насущные задачи в сфере суицидальной превенции в связи с пандемией COVID-19 // Суицидология. 2020. Т. 11. № 1 (38). С. 39–52.
28. Саркисянц В.Р., Резуненко И.В. К вопросу о социальном аспекте видеорекламы в период пандемии COVID-19 // Тенденции развития науки и образования. 2020. № 63–8. С. 47–51.
29. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. «Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19 // Рус. мед. журн. 2020. Т. 28. № 9. С. 18–22.
30. Струк Е.Н. Феномен социальной компетентности в условиях режима самоизоляции в период пандемии COVID-19 // Социальная компетентность. 2020. Т. 5. № 2 (16). С. 271–280.
31. Хван В.И. Особенности организации общественного питания во время пандемии // Матрица науч. познания. 2020. № 6. С. 300–304.
32. Шабунова А.А. Здоровье и самосохранительное поведение населения в контексте COVID-19 // Социальное пространство. 2020. Т. 6. № 3. С. 1.
33. Armitage R., Nellums L.B. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly // Lancet Publ. Hlth. 2020. Vol. 5. P. E 256.
34. Brooke J., Jackson D. Older people and COVID-19: Isolation, risk and ageism // J. clin. Nursing. 2020. Vol. 29. P. 2044–2046.
35. Jawaid A. Protecting older adults during social distancing // Science. 2020. Vol. 368 P. 145.

36. Li H.O.-L., Huynh D. Long-term social distancing during COVID-19: A social isolation crisis among seniors? // CMAJ. 2020. Vol. 192. № 21. E 588.

37. Lippi G., Henry B.M., Bovo C., Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coro-

navirus disease 2019 (COVID19) // Diagnosis. 2020. Vol. 7. № 2. P. 85–90. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0041>

Поступила в редакцию 27.08.2020

После доработки 29.09.2020

Принята к публикации 05.10.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1016–1026

V. N. Kelasev, I. L. Pervova

ADAPTATION OF ELDERLY PETERSBURGERS TO THE SITUATION OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC

Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034, e-mail: pervovai@mail.ru

The elderly's adaptation to the situation of coronavirus pandemic is described in the paper from the standpoint of a holistic approach. This includes the interaction between the elderly person, the social environment in which he/she is included in one form or another, and the regulators of this interaction. The purpose of the research was to identify the degree of main actors' readiness to achieve the required balance of an elderly person's interests in self-preservation and the requirements of the coronavirus environment in Saint-Petersburg. The typology of the elderly according to their adaptation to the conditions of the pandemic is presented. It was found that a significant part of the elderly did not sufficiently adapt to the conditions of self-preservation, therefore, technologies for teaching the elderly to rational behavior, optimization of the social and city environment, and improvement of their regulators are needed.

Key words: *elderly, pandemic, social environment, regulators*

О. А. Парфенова

САМОИЗОЛЯЦИЯ ПОЖИЛЫХ В ГОРОДЕ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)

Социологический институт РАН — филиал Федерального научно-исследовательского социологического центра Российской академии наук, 190005, Санкт-Петербург, ул. 7-я Красноармейская, 25/14, e-mail: oparfenova@socinst.ru

Одной из самых уязвимых групп в период пандемии COVID-19 оказались пожилые люди. Это связано не только с опасностью самого заболевания и его последствий, но и непосредственно с условиями карантинных ограничений. На материалах 26 интервью с представителями старшего поколения 63–87 лет мы проанализировали, как переживали пандемию люди старшего возраста в Санкт-Петербурге. Интервью были собраны в период с июля по сентябрь 2020 г. волонтерами старшего возраста (60+) общественной организации «Дом проектов» (Санкт-Петербург). Наиболее тяжело и критично информанты воспринимали необходимость самоизоляции в пределах квартиры, невозможность совершать прогулки и поддерживать живое общение, недостаток проверенной и надежной информации. В части медицинского обслуживания многие вынуждены были отменять плановые визиты и обследования, откладывать на неопределенный срок операции, а также испытывали сложности с получением рецептурных лекарств, очков и стоматологической помощи. В качестве положительных эффектов самоизоляции пожилые люди отмечали: установление более близких эмоциональных связей с родственниками; развитие молодежного волонтерского движения и помощи; освоение мобильных устройств и онлайн способов общения. Резюмируя, можно сказать, что действующие в период «режима самоизоляции» жесткие ограничения на выход из дома для пожилых, наряду с запугиванием «из телевизора», недостаток проверенной информации, а также ограничения доступа к медицинскому обслуживанию не соотносятся с понятием ответственной заботы государства по отношению к гражданам.

Ключевые слова: пандемия, пожилые во время пандемии, изоляция, карантин

Глобальная пандемия COVID-19 затронула все группы населения, но одной из самых уязвимых оказались пожилые люди. И связано это не только с тем, что тяжесть заболевания и уровень смертности у них оказались наиболее высокими, но и с последовавшими за этим карантинными мерами, приводящими порой к полной изоляции и стигматизации. По мнению исследователей, люди пожилого возраста «стали главными жерт-

вами не только самого SARS-CoV-2, но и мер, предпринимаемых против его распространения» [1]. Во многих странах действовали (и продолжают действовать) разные ограничительные и карантинные меры. В частности, в Великобритании создали специальную горячую линию для пожилых и объявили о создании масштабных волонтерских объединений. Но главный вопрос — гарантируют ли эти меры то, что ни один одинокий пожилой человек не останется изолированным без помощи на долгое время [6]? Поскольку пожилые люди были отнесены к группе риска, ограничения действовали и действуют непосредственно в их адрес — начиная от рекомендаций и заканчивая строгими запретами. Это усилило и без того непростое положение пожилых, в особенности тех, кто и до пандемии имел сниженную мобильность и ограниченный круг контактов. Современные обзоры обнаруживают пагубное влияние изоляции и одиночества на здоровье пожилых людей [7]. В условиях пандемии эти проблемы лишь усугубились. Социальные геронтологи еще в начале пандемии (март 2020 г.) сформулировали ключевые потенциальные риски, связанные с мерами в отношении пожилых. Среди рисков были названы: отсутствие у старшего поколения доступа к качественной информации и ограничение их круга общения; восприятие полисимэйкерами пожилых как гомогенной и проблемной группы; приоритет в интенсивном лечении более молодых [8]. В ходе пандемии можно было наблюдать широко развернувшийся в СМИ и социальных сетях эйджистский дискурс, включающий сообщения о брошенных постояльцах домов престарелых и скандальный тег #BoomerRemover, а также обсуждения более высокой ценности жизни молодых пациентов в сравнении с пожилыми [6]. Чрезмерное запугивание пожилых людей в СМИ и стигматизация их преимущественно как «уязвимых» и «жертв» оказывают пагубное влияние на их психическое состояние

и здоровье, и с этим необходимо бороться, учитывая возможность затяжного карантина [9].

В своем исследовании мы анализируем положение пожилых во время пандемии в России в условиях большого города (на примере Санкт-Петербурга). Что касается условий, которые определяли «режим самоизоляции», то они были довольно жесткие. В Санкт-Петербурге, начиная с 30 марта, законодательно было запрещено покидать дома людям старше 65 лет — за нарушение грозил солидный штраф [4]. Поддерживать связь с родственниками было рекомендовано дистанционно. Естественно, возник большой запрос на доставку продуктов и медикаментов. При этом многие пожилые не умеют пользоваться онлайн-сервисами доставки. В крупных российских городах для помощи одиноким пожилым активизировались волонтерские движения разных форм — от соседских (помощь жителям подъезда) до волонтерских групп на базе государственных социальных сервисов. Наиболее заметным организованным движением в негосударственном секторе стала коалиция «Забота рядом», созданная альянсом «Серебряный возраст» и благотворительным фондом Тимченко. Коалиция объединяет НКО и добровольцев, помогающих пожилым в разных регионах. Сегодня там представлено 58 российских регионов¹. Участники на онлайн-мероприятиях и в социальных сетях регулярно обмениваются опытом помощи и поддержки пожилых. На сайте коалиции размещены информационные материалы и рекомендации для разных групп (пожилых, соседских объединений, НКО и т. д.)².

По поводу волонтерской помощи важно отметить, что о возможности такой помощи были информированы отнюдь не все пожилые. Кроме того, помощь волонтеров по понятным причинам часто сводилась к инструментальной поддержке (доставка продуктов и лекарств). Удовлетворить потребность в общении и оказать психологическую поддержку они не могли в силу необходимости соблюдать дистанцию.

В своем исследовании на материалах интервью в Санкт-Петербурге мы отвечаем на вопросы: как переживали пандемию люди старшего возраста; как они оценивают введенные ограничения и что было для них наиболее сложным в этот период.

Материалы и методы

Наше исследование базируется на материалах интервью. Всего в период июль—сентябрь 2020 г. волонтерами старшего возраста (60+) общественной организации «Дом проектов» (Санкт-Петербург) было собрано 26 интервью (письменные и аудио). Были проинтервьюированы 4 мужчины и 22 женщины 63—87 лет. Материал собирался в рамках проводимой кампании «Возраст требует действий в пандемию» под эгидой международной сети «Помощь пожилым» (HelpAge)³. Гайд интервью включал вопросы, связанные с условиями, в которых пожилой человек проводил карантин, с изменениями в практиках посещения общественных мест и общения, с оценками предпринимаемых властями мер и последствий пандемии и т. д. Результаты предварительного анализа мы сгруппировали по нескольким тематическим блокам, выделенным на основе гайда и полученных ответов.

Результаты и обсуждение

В каких условиях проходила самоизоляция и кто помогал

В нашей выборке были как одиноко проживающие пожилые, так и те, кто проживает в семье. Большинство информантов проводили карантин в городе, в собственных квартирах. В наиболее выигрышном положении оказались те, кто выехали за город или на дачу, поскольку там были возможности для прогулок на свежем воздухе. *«Затем меня попросили побыть на даче, это в 40 км от города, где с апреля живут моя правнучка с няней (3 года). С тех пор я живу на даче, занимаюсь огородничеством (в радость), цветами, кустами и ребенком»* (интервью 12, Светлана Николаевна, 81 год⁴). Агентами помощи чаще всего выступали близкие родственники, соседи и социальные службы. Некоторые информанты отмечали, что им с доставкой продуктов помогали волонтеры. Услугами онлайн-доставки не пользовался никто из наших информантов.

Пространственные ограничения

Наиболее значимым ограничением оказался запрет на прогулки, закрытие парков, скверов и как следствие — запертость в четырех стенах. *«Раздражало отсутствие прогулок на свежем воздухе, так как во дворе все площадки были закрыты. Есть балкон, но он почти в аварий-*

¹ <https://silveragemap.ru/zabota-ryadom/>

² <https://silveragemap.ru/zabota-ryadom/rekomendatsii/>

³ <https://www.helpage.org/what-we-do/coronavirus-covid19/>

⁴ Здесь и далее все имена информантов изменены.

ном состоянии, боюсь упасть. И еще угнетала невозможность посещать поликлинику при наличии хронических заболеваний» (интервью 11, Ольга Ивановна, 83 года).

Некоторые отметили ухудшение физического состояния из-за невозможности поддерживать уровень физической активности и режим прогулок: «Мы живем на девятом этаже. У меня сильно болят ноги, хожу через силу, но засиживаться — сделаться совсем инвалидом. Именно „не засиживаться” и стало моей главной проблемой. Когда в квартире трое взрослых, двое детей, кошка и щенок, особенно не разгуляешься. Прогулка только на кухню и в места общего пользования. Так засиделась, что после послабления карантина долго не спускалась на улицу. Даже с детьми только родители прогуливались. Спасением стало окончание внучкиного учебного года. Сразу же меня и деток перевезли на дачу» (интервью 10, Тамара Федоровна, 87 лет). О негативном эффекте такого режима самоизоляции высказались ранее и геронтологи, прогнозирующие серьезные последствия для здоровья после нескольких месяцев заточения и критикующие подобные меры [5].

Изменения в практиках посещения общественных мест и общения

Обязательный режим самоизоляции для граждан старше 65 лет было закреплено Постановлением правительства Санкт-Петербурга [3]. Многие информанты отмечают, что было страшно выйти на улицу. Общение сократилось и свелось к телефонному или онлайн-формату. В случае с одиноко проживающими людьми социальный работник и родственники оставляли продукты за дверью. Недостаток живого общения негативно оценивали многие информанты. Одна из цитат ярко иллюстрирует это: «Есть одна семейная пара, супруга больна и не встает уже с кровати. Супруг ходит, но только по комнате. Как они радуются, когда я навещаю их! Как он плакал в трубку на 9 Мая, что мы не можем встретиться. Каждый день ведь как последний, им тоже к девятому десятку. К вопросу о самом сложном в пандемии — это невозможность общения» (интервью 23, Лариса Геннадьевна, 85 лет).

Тем не менее, некоторые информанты оценили дистанционный формат общения как более содержательный и «душевный»: «Заметила, что возросло количество телефонных звонков. Сами разговоры стали более душевными, не просто „как дела — все нормально”. В разговорах мы чаще стали обсуждать какие-то интересные

темы, передачи, книги. Раньше мы писали письма и с интересом их читали. Теперешние разговоры по телефону мне очень напоминают то состояние» (интервью 13, Ксения Владимировна, 63 года).

Доступ к медицинскому обслуживанию и качественной/проверенной информации

Многие отметили, что не обращались или старались не обращаться за медицинской помощью в этот период. Плановые визиты и обследования приходилось отменять. Некоторые столкнулись с невозможностью получения рецептов на очки, лекарства, стоматологической помощи. «В связи с необходимостью находиться дома (ограничениями в передвижении по городу) стало невозможным выписать рецепты на бесплатные лекарства. Врачи без личного присутствия рецепты не выписывали. К врачам записаться было невозможно» (интервью 8, Алексей Михайлович, 68 лет).

Жизненно необходимые рецептурные препараты порой приходилось добывать с помощью ухищрений, что стоило немалых переживаний. «У меня проблемы с легкими, у меня инвалидность по этому заболеванию. Без дозы лекарств утром и во второй половине дня никак не могу. Задыхаюсь. Лекарства я получаю бесплатно, но за ними нужно поехать. Льготы отменены. В аптеках лекарства не всегда поступали в срок, а запасы из медикаментов не сделаешь. Пришлось поволноваться, обзвонить всех знакомых и подключить их к поиску лекарств. Проблема была решена, но не хотелось бы ее повторения. Потому что мысли в голову лезли самые разные. От депрессии удерживала маленькая девочка, которая была на моем попечении» (интервью 13, Ксения Владимировна, 63 года).

Плановые операции также приходилось откладывать на неопределенный срок: «У меня была намечена плановая госпитализация с моими ногами. Ждала больше года. Срок пришелся на май, все сорвалось. Конечно, не отменилось совсем. Но еще не определен новый срок, а ходить все труднее. Не хотелось бы быть лежачей обузой. Получилось, что все пожилые в группе повышенного риска одного вируса, а до других болячек дела нет, сели по скворечникам и отмахнулись» (интервью 10, Тамара Федоровна, 87 лет).

В качестве ограничений отмечался недостаток информированности, в том числе о волонтерском движении и социальной помощи. Информанты также отметили негативное влияние «нагнетания» в СМИ на их эмоциональный настрой.

Оценка действий властей и принимаемых мер

На просьбу оценить действия властей в условиях карантина и принимаемые ими меры мы услышали немало критических замечаний. Действия воспринимались как «растерянные» и неадекватные ситуации. Одна из характерных цитат: *«Ощущение, что никто не знал, что нужно делать, неготовность медицины, не было индивидуальных средств защиты и др. Поэтому могу поставить неудовлетворительно. В регионе ждали указаний свыше, не всегда понятна статистика, не было контроля за исполнением указов, принимаемых на местах, и до настоящего времени нет понимания полной картины происходящего»* (интервью 3, Вероника Анатольевна, 63 года). Отсутствие финансовой помощи также отмечалось многими информантами. Нерациональные подходы к организации потоков людей в учреждениях, идущие вразрез с декларациями о соблюдении дистанций и требованиями о ношении масок и т. п., иллюстрируются в следующем интервью: *«До начала пандемии я подала документы на оформление загранпаспорта. Когда начался карантин, мне на почту прислали информацию, что выдача документов на три месяца сдвигается. Все понятно, границы закрыты. После 1 июля пришло письмо, мне предлагают прийти в определенный день и час. Я прихожу, а в помещении полно народу, большинство без масок и живая очередь. Это говорит о том, что власти равнодушны к своим обязанностям и не могут организовать людей даже у себя в госучреждении»* (интервью 9, Лариса Сергеевна, 77 лет). Закрытие парков и скверов также оценивается как вредная и абсурдная мера: *«Апофеоз — это запрет на посещение садов и парков. Специально для того, чтобы не добавляли себе здоровья? Ах, нет, чтобы не контактировали случайно с заболевшим? Но люди и так стараются при встрече обходить, расходиться по дальним сторонам дорожки»* (интервью 14, Михаил Семенович, 69 лет).

Положительные последствия пандемии

Как ни странно, но, несмотря на сложные во всех отношениях условия самоизоляции, информанты отметили положительные изменения в их жизни в период пандемии. Некоторые отметили положительные изменения в отношениях со стороны родственников и окружающих людей: *«Внук стал внимательнее и заботливее. Мне показалось, я почувствовала, что молодое поколение искренне обеспокоилось о здоровье своих пожилых родственников. Волонтерское движение*

активизировалось, молодежь отнеслась к этому неформально. Мне постоянно предлагается помощь и даже деньги от посторонних молодых людей. Это очень отраднo» (интервью 11, Ольга Ивановна, 83 года). Более плотное погружение в жизнь внуков-школьников также отмечалось информантами как положительная сторона периода самоизоляции: *«Как только всех высадили по домам, внучкины уроки стали моей главной заботой. Подключила к ним всех родных и знакомых. Сама так увлеклась, что и подумать не могла, как трудно и интересно будет. В результате — мы с внучкой отличницы»* (интервью 10, Тамара Федоровна, 87 лет).

Развитие волонтерского движения отдельно отмечалось пожилыми: *«Важное изменение происходит и у молодежного поколения в связи с развитием волонтерского движения. Я пока справляюсь сама, но помощь предлагается по разным поводам. Это приятно»* (интервью 12, Светлана Николаевна, 81 год).

К таким относится, например, освоение мобильных устройств и онлайн-способов общения: *«Без телефона и скайпа совсем беда была бы. Лучшее освоила свой мобильник, можно сказать, подружилась с ним. Обмениваюсь SMS, фотографиями, даже сэлфи делаю запросто, видео снимаю и отправляю. Внуки смеются: прогресс пришел вместе с вирусом»* (интервью 20, Ольга Степановна, 86 лет).

Что можно и нужно сделать иначе?

В качестве рекомендаций было предложено наладить возможность получения медицинской консультации на базе поликлиник: *«Я бы организовала при каждой поликлинике дежурство, где бы люди с хроническими заболеваниями могли получить консультацию, может быть, назначение. Надо сказать, что моя знакомая звонила за советом в скорую помощь. Ей там тоже ответили и помогли. Но у этой службы другое назначение»* (интервью 12, Светлана Николаевна, 81 год). Информанты также говорили о необходимости регулярной трансляции проверенной информации про безопасное поведение.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать выводы о том, что режим карантина в Санкт-Петербурге негативным образом сказался на физическом и психическом состоянии пожилых людей. Многие из озвучиваемых экспертами опасений воплотились на практике. Наиболее тяжело переносимые ограничения — изолированность в соб-

ственных квартирах и невозможность совершать прогулки, поддерживать общение. В случае с медицинской помощью многие вынуждены были отменять плановые визиты и обследования, откладывать на неопределенный срок операции, а также испытывали сложности с получением рецептурных лекарств, очков и стоматологической помощи. Сейчас российские геронтологи называют запрет на прогулки ошибкой [3, 5] и связывают надежды с развитием телемедицины [5]. Действия власти некоторыми информантами оценивались как «растерянные», а принимаемые меры (в частности, запрет на прогулки в парках) как вредные.

Из положительных моментов в период самоизоляции пожилые информанты отмечали улучшение отношений с родственниками и сближение с внуками, развитие молодежного волонтерского движения и предложения помощи, освоение мобильных устройств и онлайн-способов общения.

Резюмируя, можно сказать, что отчетливо наблюдаемые в период карантина жесткие ограничения на выход из дома для пожилых и запугивание «из телевизора», недостаток проверенной и надежной информации, ограничение доступа к медицинскому обслуживанию не соотносятся с понятием ответственной заботы государства по отношению к гражданам. Концепция активного долголетия в современном пандемическом контексте явно подвергнется изменениям. Как справедливо отмечают социологи: «Кризис напомнил о биологии, акцентировал уязвимость, воспроизвел пожилых как „других“» [2]. С ними соглашаются геронтологи: «До пандемии геронтологи боролись за активное долголетие. [...] Теперь же люди старше 65 лет

могут фактически превратиться в отверженных» [5]. Это особенно досадно наблюдать, учитывая, что пожилые люди не являются основными агентами распространения SARS-CoV-2 [1].

Литература

1. Голубев А.Г., Сидоренко А.В. Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19 // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 2. С. 397–408.
2. Григорьева И., Богданова Е. Концепция активного старения в Европе и России перед лицом пандемии COVID-19 // Laboratorium: Журн. социальных исследований. 2020. Т. 12. № 2. С. 187–211. <https://doi.org/10.25285/2078-1938-2020-12-2-187-211>
3. Николаева А. Врач-гериатр рассказала о последствиях эпидемии коронавируса и самоизоляции для пожилых людей // Комсомольская правда. 2020. <https://www.spb.kp.ru/daily/217189/4296601/> (дата обращения 30.09.2020 г.).
4. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 30 марта 2020 г. № 167 «О внесении изменений в Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 13.03.2020 № 121».
5. Почему наши старики превратились в отверженных? Интервью с В. Анисимовым. Росбалт. 10 июня, 2020. <https://www.rosbalt.ru/russia/2020/06/10/1848278.html> (дата обращения 30.09.2020 г.).
6. Brooke J., Jackson D. Older people and COVID-19: Isolation, risk and ageism // J. clin. Nurs. 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocn.15274> (дата обращения 15.09.2020 г.).
7. Courtin E., Knapp M. Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review // Hlth Soc. Care Community. 2017. Vol. 25. № 3. P. 799–812.
8. Walsh K. Combatting exclusions and ageism for older people during the COVID-19 Pandemic: Four Key Messages. 2020. <http://rosenetcost.com/combating-exclusions-and-ageism-for-older-people-during-the-covid-19-pandemic/> (дата обращения 15.09.2020 г.).
9. Webb L. Covid-19 lockdown: a perfect storm for older people's mental health // J. Psychiat. Mental Hlth Nursing. 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpm.12644> (дата обращения 15.09.2020 г.).

Поступила в редакцию 02.10.2020

После доработки 14.10.2020

Принята к публикации 20.10.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1027–1031

О. А. Парфенова

OLDER PEOPLE DURING THE COVID-19 PANDEMIC IN THE BIG CITY: THE EXAMPLE OF SAINT-PETERSBURG

Sociological Institute, Federal Center of Theoretical and Applied Sociology, Russian Academy of Sciences,
25/14 7th Krasnoarmeyskaya str., St. Petersburg 190005, e-mail: oparfenova@socinst.ru

One of the most vulnerable groups during the COVID-19 pandemic was the older people. This is due not only to the danger of the disease itself and its consequences, but also to the conditions of quarantine restrictions. Based on the materials of 26 interviews with representatives of the older people (from 63 to 87 years old), we analyzed how older people experienced the pandemic in St. Petersburg. The interviews were collected from July to September 2020 by senior volunteers (60+) of the non-commercial organization «House of Projects» (St. Petersburg). The most difficult informants endured spatial isolation in their own apartments and the inability to take walks, maintain live communication, lack of reliable information about pandemic. In the case of medical care, many were forced to cancel scheduled visits and examinations, postpone surgery indefinitely, and also experienced difficulties in obtaining prescription drugs, glasses and dental care. On the positive side during the quarantine period, elderly informants noted the development of youth volunteer movement and assistance, the development of mobile devices and online communication methods, and the establishment of closer emotional ties with relatives. In summary, we can say that the strict restrictions on leaving homes for the older people, and intimidation «from TV», lack of reliable information, restrictions on access to health care, clearly observed during the quarantine period, do not correspond to the responsible care for citizens by state.

Key words: pandemic, older people, isolation, quarantine

Б. И. Кузник¹, В. Х. Хавинсон^{2,3}, В. С. Смирнов^{4,5}ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ COVID-19
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. М. Горького, 39а; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ⁴ Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед», 199034, Санкт-Петербург, 4-я линия В. О., 11; ⁵ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: vssmi@mail.ru

Возбудители коронавирусной инфекции долгое время считались причиной доброкачественных респираторных заболеваний, именуемых как обычная простуда, пока на эпидемической арене не появились их патогенные типы — *SARS-CoV-1*, *MERS* и, наконец, *SARS-CoV-2*. Заболевания, вызываемые перечисленными вирусами, характеризуются умеренной, по сравнению с другими респираторными вирусами, инвазивностью и заметной летальностью. В основе патогенеза этих инфекций лежит широкий спектр нарушений функции врожденного иммунитета, проявляющийся в прямом подавлении противовоспалительных и, напротив, активации провоспалительных функций, таких как сборка и активация *NLRP3*-инфламмосомы, а также синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточная секреция провоспалительных факторов сопровождается нарушением баланса цитокинов, приводящим к развитию «цитокинового шторма». Когда организму удается справиться с указанными нарушениями, развивается устойчивый адаптивный иммунитет, представляющий собой гармоничное сочетание клеточных и гуморальных механизмов резистентности. Особенно тяжело *COVID-19* протекает у людей пожилого и старческого возраста. Показано, что основными причинами возникновения полиорганной недостаточности и летального исхода при *COVID-19* у этой категории больных могли быть сопутствующие заболевания, лимфоцитопения, повышение *D*-димера и другие нарушения. Установлено, что у тяжелобольных *COVID-19* развивается эндотелиальная дисфункция, тромботическая микроангиопатия, имунотромбоз и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, являющиеся основой возникновения полиорганной недостаточности. Пневмония, как осложнение *COVID-19*, сопровождаемая развитием острого респираторного дыхательного синдрома, в конечном итоге приводит к фиброзу лёгких, что нередко заканчивается летальным исходом. Специфической терапии при *COVID-19* не существует. За последнее время в лечении этой инфекции широко внедряются иммуномодулирующие препараты, в том числе такие, как ремдесивир, синтетические производные хинина, нейтрализующие антитела.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, иммунный ответ, гемостаз, больные пожилого возраста, терапия

Коронавирусы (*CoV*) представляют собой обширную группу РНК-содержащих вирусов, патогенных преимущественно для птиц, домашних и диких животных [6]. Семейство *CoV* (*Coronaviridae*) относится к подсемейству *Cornidovirineae* отряда *Nidovirales* и включает более 40 видов, распределенных по четырем группам: альфа, бета, гамма и дельта, из которых только два вида альфа-*CoV* (*229E*, *NL63*) и семь видов бета-*CoV* (*OC43*, *HKU1*, *SARS-CoV-1*, *MERS* и *SARS-CoV-2*) способны поражать человека. Коронавирусы человека были выделены в 1960-х гг. от пациентов с простудой [72]. Заболевания, вызываемые четырьмя из перечисленных *CoV* (*229E*, *NL63*, *OC43*, *HKU1*), всегда протекали в виде сезонных ОРВИ со скудными симптомами или вовсе без таковых [6]. Считается, что в период сезонной вспышки ОРВИ до 1/3 случаев приходится на *CoV* [31].

Ничто не предвещало радикальных изменений в этой абсолютно спокойной эпидемической ситуации до 2003 г., когда в китайском городе Гуанчжоу была зафиксирована первая в истории вспышка патогенного *CoV*, названная *SARS-CoV* (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), ставшая причиной заболевания более чем у 8,4 тыс. человек, из которых 919 умерли. Благодаря принятым противоэпидемическим мерам вспышку удалось быстро локализовать. К тому же вирус не обладал высоким инвазивным потенциалом [80].

Спустя 10 лет, в 2012 г. был зафиксирован новый случай смертельной пневмонии у мужчины в Саудовской Аравии [36]. Считается, что переносчиками инфекции стали верблюды-дрома-

деры [61]. Этот вирус обладал большей инвазивностью и стал причиной 2 494 случаев заболевания и 858 смертей из 27 различных стран мира [80]. После первичной вспышки вирус не исчез из циркуляции и с тех пор неэффективно передается среди людей.

В канун нового 2020 г. (31 декабря 2019 г.) в Ухане (Китай) была выявлена странная пневмония, возбудителя которой быстро распознали как новую разновидность *CoV*. Возбудителя назвали *SARS-CoV-2*, а вызываемую им инфекцию — «коронавирусная болезнь 2019 г.» — *COVID-19*. Первоначально никто даже не мог себе представить, что новая инфекция стремительно распространится по всему миру и будет признана глобальным вызовом современной цивилизации, потребовавшим от правительств практически всех стран принять жесткие контрольно-ограничительные меры, которые серьезно повлияли на общественно-политическую и социально-экономическую ситуацию в мире [65]. В отличие от предшествовавших вспышек *CoV*, новое заболевание хотя и не характеризуется высокой смертностью, тем не менее быстро и широко распространяется по всему миру [81]. Инфекция встречается практически в любом возрасте, но особенно у пациентов с выраженным преморбидным фоном (бронхолегочная, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет), который характерен для людей старшего возраста (после 65 лет) [30, 48, 51, 58, 59]. Помимо особенностей течения коронавирусной инфекции, у пожилых существенное значение имеет стратегия терапии, предусматривающая комплексный подход, который учитывает имеющиеся у пациента хронические заболевания [44].

Упомянутые вспышки *CoV* при всех своих особенностях имеют, очевидно, одно общее свойство: высокую вовлеченность в патогенез системы иммунной защиты, имеющей ключевое значение для контроля и элиминации *CoV*. При этом, как правило, развиваются гипериммунный ответ, который может приводить к развитию тяжелого воспалительного заболевания с обширными, нередко фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, и в первую очередь дыхательной системы [68].

В настоящее время, кажется, уже ни у кого не вызывает сомнения, что люди пожилого и старческого возраста особенно уязвимы к *COVID-19*. Это связано с относительной слабостью иммунной системы у пожилых, наличием одного или нескольких хронических заболеваний, которые нередко

относят к болезням старения. Серьезным фактором, повышающим уязвимость к заболеванию, может стать хроническая психологическая травма, вызванная изоляцией, снижением двигательной активности, страхом перед новым неведомым заболеванием и, наконец, «инфодемией», выплеснувшейся на страницы СМИ [14, 30, 66].

Структурно-морфологические особенности *CoV*

Вирион *SARS-CoV-2* представляет собой шарообразную частицу диаметром 80–229 нм, содержащую одноцепочечную РНК «положительной полярности» размером около 32 тыс. нуклеотидов. Геном вируса содержит 13 открытых рамок считывания (*ORF*), кодирующих основные белки вириона. На 5'-м конце генома находится самая большая *ORF1ab* (7 096 *aa*), кодирующая 19 неструктурных белков вируса. Далее расположена *ORF*, кодирующая *S*-белок оболочки, который участвует в образовании с внешней стороны липидной мембраны гликопротеиновых шипов, напоминающих корону, откуда и название «коронавирус». Следом за *ORF S*-антигена по направлению к 3'-му концу последовательно расположены три *ORF*, кодирующие структурные белки *E*, *M*, *N*, и семь *ORF*, кодирующие соответствующие вспомогательные белки *SARS-CoV-2* [84]. Подробное описание всех белков вируса не входит в задачу этого обзора. Эти сведения можно получить из ряда опубликованных обзоров [4, 83]. Мы же кратко остановимся на структурных белках вируса, которые, как показано, играют ключевую роль в репликации, сборке и высвобождении *CoV* [69].

Морфологически наиболее заметным белком гликопротеиновой природы является *S* (*spike*) белок. Основное предназначение этого белка, размещенного в виде «шипа» по всей поверхности вируса, — «заякоривание», связывание с поверхностными структурами клетки хозяина, последующая фиксация аминокислотными «замками» и, наконец, слияние мембраны вириона и цитоплазматической мембраны клетки хозяина [4].

Другой представитель *CoV* — *MERS-CoV* фиксируется на восприимчивой клетке посредством дипептидил-пептидазы [70]. Более подробно входные ворота для патогенных *CoV* описаны в ряде обзоров [4, 83].

Структурным белком, играющим ключевую роль в репликации и последующей сборке вируса, является *M* (*matrix*) — белок [83], который взаи-

модействует с белком-нуклеокапсидом (*N*), закрывающим оболочкой геном РНК [69].

E-белок — еще один небольшой структурный протеин *CoV*, являющийся виропоринном, который может олигомеризоваться и создавать ионный канал [16]. Показано, что изменение ионного баланса, вызванное утечкой из клетки ионов K^+ и притоком в неё ионов Ca^{++} , приводит к нарушению внутриклеточного баланса. Это событие клетка воспринимает как сигнал тревоги, отвечая на него гиперпродукцией провоспалительного цитокина *IL-1 β* [57].

Первичным очагом инфекции является альвеола. Проникая с током воздуха в респираторный отдел легких, вирус фиксируется на пневмоцитах и разрушает их, что приводит к избыточной миграции в просвет альвеолы гранулоцитов и макрофагов, которые, в свою очередь, вызывают гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также пироптозную гибель альвеолярных клеток [82]. Эти процессы сопровождаются экссудацией плазмы из легочных капилляров с последующим формированием острого респираторного дистресс-синдрома. После того, как *SARS-COV-2* вызывает респираторные симптомы, вирус через кровь (виремия) инфицирует все другие системы органов (сердечно-сосудистую, кроветворную, пищеварительную, выделительную, кожу и ЦНС), формируя таким образом полиорганную недостаточность. Рецепторы *ACE-2*, используемые вирусом для проникновения в клетки дыхательной системы и последующего размножения, находятся и в других органах, благодаря чему заболевание *COVID-19* приобретает системный характер. При этом вирус *SARS-COV-2* способен вызывать чрезмерную активацию иммунной системы с избыточной продукцией самых разнообразных медиаторов воспаления, прежде всего провоспалительных цитокинов, и в конечном итоге генерировать «цитокиновый шторм», вовлекающий все без исключения органы тела, что в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [18].

Врожденный и адаптивный иммунитет при COVID-19

Инвазия вируса в организм представляет собой сложный многоплановый процесс, первым барьером на пути которого является цитоплазматическая мембрана. Для её преодоления вирус использует пять разных стратегий [4]. Первой из них является трансмембранная инвазия в комплексе с клеточным поверхностным рецептором — ангиотензин-

превращающим ферментом-2 (*ACE 2*), к которому доменсвязывающий рецептор (*RBD*) *S*-белка обладает высоким сродством. Показано, что *S*-белок *SARS-CoV* и *SARS-CoV-2* связывается с *ACE 2*, причем проникновение комплекса *CoV*↔*ACE 2* обеспечивает трансмембранная сериновая протеаза хозяина (*TMPSS2*), синтезируемая сосудистым эпителием. Процесс этот протекает в два этапа: 1) *TMPSS2* связывается с *S2*-белком, обеспечивая слияние вируса с клеточной мембраной; 2) *TMPSS2* активирует *RBD*, расщепляет рецептор *ACE-2* и обеспечивает проникновение *SARS*↔*CoV* в клетки. В свою очередь, этот процесс тоже протекает в два этапа: 1) *TMPSS2* действует на фрагмент *S2*, облегчая слияние вируса с клеточной мембраной; 2) *TMPSS2* активирует *RBD* *S*-белка и расщепляет *ACE-2*, облегчая проникновение вируса в клетки хозяина [42]. Отметим, что *RBD* уже на начальных этапах связывания подвергается конформационным мутационным изменениям, позволяющим ему избегать распознавания механизмами врожденного иммунитета [35] и усиливать прочность связывания вируса с клеткой хозяина. Так, например, несинонимичная мутация *A23403G* в гене *S*-белка усиливает инфекционность вируса за счет уменьшения шеддинга *S1* и повышения стабильности тримеров *S* [85]. Вирус, проникший в клетку, транспортируется в эндосому, где высвобождает свою РНК, распознаваемую эндосомальными *TLR* (*Toll Related Receptor*). Далее сигнал транслируется нижестоящим комплексом посредников *TRIF*, *TRAF-6* в направлении *I κ B*, который при этом диссоциирует, высвобождая *NF- κ B*, ответственный за экспрессию и последующий синтез *proIL-1*, *IL-6*, *proIL-18*, *TNF- α* [21].

Вместе с тем, помимо *TLR*-зависимого сигналинга, существует и другой путь, при котором сигнал трансдуцируется через адаптерный белок *TRAF3* на семейство *IRF*, включающее, по меньшей мере, *IRF3* и *IRF7*. После фосфорилирования адаптерные молекулы мигрируют в ядро, где вызывают синтез *IFN* типа I [55].

Хорошо известны противовирусные свойства *IFN* типа I. В качестве механизма защиты вирус выработал способность подавлять синтез *IFN* на начальном этапе репликации, когда вирусная нагрузка еще невелика и секретированный эндогенно или введенный экзогенный *IFN* способен эффективно подавить продукцию вируса. Отметим, что при этом секреция *IFN* типа I в более поздний период клинической фазы инфекции не только не защища-

ет организм от вируса, но, напротив, способствует более тяжелому протеканию инфекции с активной выработкой массы провоспалительных цитокинов и формированием цитокинового шторма [18, 27]. Одной из ведущих причин этого процесса является избыточное повреждение альвеолярного эпителия в первичном очаге инфекции, продукты которого привлекают в зону воспаления гранулоциты и макрофаги. В свою очередь, рекрутированные клетки вызывают провоспалительную гиперцитокинемию и индуцированную *T*-клеточную цитотоксичность [45, 74]. Это приводит к пироптозной гибели альвеолоцитов, нарушению клиренса апоптозных клеток, или активированных макрофагов, увеличению репликации и распространению вируса, за которыми следуют макрофаги, стимулирующие петлю прямой связи *IL-18/IFN-γ*, что сопровождается альвеолярным отеком, множественным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, тромботической микроангиопатией и острым респираторным дистресс-синдромом [71, 86]. Некоторые из перечисленных медиаторов могут дополнительно подпитывать этот порочный круг, включая нарушение функции *NK*-клеток с помощью *IL-6* или активацию макрофагов *H*-цепью ферритина [39].

Показано, что основными предикторами риска возникновения полиорганной недостаточности и летального исхода при *COVID-19*, кроме возраста, являются сопутствующие заболевания, лимфоцитопения, повышение трансфераз, *D*-димера и другие нарушения метаболических процессов [41].

Вирусная инфекция начинается как вызов врожденному иммунитету, но затем в механизмы противовирусной защиты вовлекаются реакции адаптивного иммунитета. Важным фактором, связывающим врожденную и адаптивную системы иммунитета, является местный иммунитет, функционирующий в респираторном отделе легких [53]. В легких имеется две субпопуляции макрофагов — альвеолярные и интерстициальные. Альвеолярные макрофаги поглощают мертвые клетки, клеточный детрит и вторгшийся патоген непосредственно в альвеоле, а также способны контролировать резидентные *T*-клетки памяти (*TRM*), обеспечивающие быструю защиту от респираторных вирусов, таких как *CoV*, контролировать резидентные *TRM* в легких [34]. Интерстициальные макрофаги взаимодействуют в интерстициальном пространстве с дендритными клетками и интерстициальными лимфоцитами, причем в зависимости от их функциональных свойств они делятся на несколько

субпопуляций [32]. Так, например, *CD206*⁺ интерстициальных макрофагов обладают толерогенным свойством и способны активно секретировать хемокины, а *CD206*⁻ интерстициальных макрофагов демонстрируют свойства антигенпрезентирующей клетки, взаимодействуя с эффекторными *CD8*⁺ *TRM*, которые при контакте с легочным антигеном вызывают экспрессию *CD69*, *CD103* и молекулы адгезии *VLA-1* [52].

Интерстициальные макрофаги взаимодействуют также и с дендритными клетками (*DC*), которые в свою очередь вызывают специфические адаптивные иммунные ответы в ответ на инвазию вируса [53]. Иными словами, эти клетки могут быть связующими звеньями между врожденной и адаптивной системой иммунитета, способными на активацию *T*- и *B*-лимфоцитов [45]. Так, зрелые *DC* способны эффективно активировать *T*-клетки, 80 % которых относятся к *CD8*⁺ субпопуляции, и *B*-клетки, которым помогают *CD4*⁺ клетки в процессе синтеза и секреции специфических нейтрализующих антител (*AT*) [29]. Одним из важнейших свойств этих *AT* является их способность блокировать прикрепление вируса к восприимчивым клеткам, экспрессирующим *ACE-2* [4, 29]. Секретируемые *AT* играют неодинаковую роль в защите от *CoV*, и их секреция начинается не одновременно с заражением *SARS-CoV-2*. Самыми ранними из них являются *IgM* и *IgA*, которые обнаруживаются в кровяном русле уже на 1-й неделе манифестации, тогда как *IgG*, большинство из которых являются нейтрализующими *AT*, появляются в кровяном русле только на 2-й неделе *COVID-19* [11, 60].

Важнейшим вопросом адаптивного иммунитета является продолжительность его существования. В настоящее время он еще очень далек от разрешения хотя бы потому, что общая история *COVID-19* составляет всего лишь 9 мес. Однако некоторые заключения можно сделать уже на этом этапе. Так, уровень *IgM* в сыворотке крови, который принято связывать с манифестирующей инфекцией, достоверно снижается уже к 3-му месяцу, что обычно приходится на период реконвалесценции, тогда как циркулирующие *IgG* и *IgA* сохраняются на высоком уровне не менее 4 мес (срок наблюдения) [11]. Вместе с тем, определяемые титры *IgG* у реконвалесцентов после *COVID-19* выявляются не в 100 %. Так, в результате обследования 49 реконвалесцентов после перенесенной *COVID-19* *IgG-AT* выявлялись только в 56,5 % [3]. Причина этого феномена пока неясна, однако, по данным

С. Melenotte и соавт. [53], это еще не свидетельствует об отсутствии иммунорезистентности к *SARS-CoV-2* как таковой.

Адаптивный противовирусный иммунитет представляет собой сложную многокомпонентную систему, включающую не только, а порой и не столько АТ, сколько многочисленные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. К их числу относятся *NK*-клетки и активированные *T*-клетки, экспрессирующие на своей поверхности *HLA-DR*⁺, *CD38*⁺, *CD69*⁺, *CD25*⁺, *CD44*⁺ и *Ki-67*⁺, и другие субпопуляции *CD8*⁺, и в меньшей степени *CD4*⁺ [15, 54, 63]. К тому же долговременная защита организма от повторного заражения в значительной степени зависит *B*-клеток памяти, которые могут существовать неопределенно долго и при повторной инвазии патогенного вируса способны быстро генерировать высокоаффинные плазматические клетки [75].

Таким образом, как и при других вирусных инфекциях, адаптивный иммунитет в значительной степени определяет судьбу вторгшегося вируса и восприимчивого организма через взаимодействие комплекса клеточных и гуморальных факторов и имеет если не решающее, то ведущее значение в течении и исходе *COVID-19* в любом возрасте. Что касается людей пожилого и старческого возраста, то для них это особенно актуально.

Особенности иммунного ответа при *COVID-19* у лиц пожилого и старческого возраста

Доказано, что заболеванию *COVID-19* в основном подвержены люди пожилого и старческого возраста, а также сравнительно молодые люди с преморбидными состояниями в виде сахарного диабета, гипертонической болезни, сердечной, печеночной, почечной недостаточности и других хронических заболеваний [17]. В значительной степени повышенную чувствительность пожилых и старых людей определяет совокупность генов и регулируемых ими процессов, модулирующих старение [25]. К числу подобных процессов принято относить воспаление, апоптоз, окислительный стресс, накопление повреждений ДНК, нарушение регуляции клеточного цикла и митохондриальную дисфункцию, потерю физической формы и повышенную слабость [25, 47, 76]. Сочетание этих процессов в совокупности с развитием хронических метаболических, обменных и деструктивно-воспалительных процессов и определяет тяжелое, а нередко и фатальное развитие *COVID-19* у лиц пожилого и старческого возраста.

Показано, что у пожилых пациентов чаще наблюдается повышенная нагрузка *SARS-CoV-2* [76]. Интересно, что на фоне заражения *CoV* отмечается повышенная восприимчивость и к другим инфекциям, что может быть связано с активностью или, наоборот, подавлением экспрессии генов, образующих геронтом, и со снижением реактивности иммунной системы у пожилых людей [25]. Совокупность этих процессов является основой хронического воспаления, определяющего старение [12]. Следует особо отметить, что основные рецепторы для *SARS-CoV-2* — *CD26* и *ACE-2* усиленно активируются в стареющих клетках и при этом легче связываются с вирусом. Считается, что одной из основных причин иммунного истощения у стареющих людей может быть укорочение теломер непосредственно в вирус-специфических *T*-клетках, регулирующих связанный с клеточным старением фенотип [28, 63, 79]. К числу подобных клеток относят *T*-лимфоциты, экспрессирующие *CD38+DR+*, *CD16+* активированные *NR*-клетки, а также *CD4+* *T*-клетки центральной и эффекторной памяти [75, 79].

К числу факторов, способствующих развитию тяжелого состояния и даже летального исхода при *COVID-19*, относятся снижение содержания *CD3*⁺, *CD8*⁺ и *CD4*⁺-лимфоцитов, повышение уровня провоспалительных цитокинов и *C-РБ*, лейкоцитоз, нейтрофилия, тромбоцитопения [26, 37]. Показана также тесная связь между активностью *NLRP3*-инфламмосомы и секрецией провоспалительных цитокинов, в частности *IL-1*, *TNF-α*, *IL-6*, *IL-8* [33], причем последние могут считаться показателями тяжести патологического процесса.

Еще одним фактором считаются показанные В. Aktas и соавт. [7] перекрестные связи между кишечной микробиотой и легкими, поддерживающими гомеостаз в иммунной системе хозяина и замедляющими развитие болезни. Нарушение взаимодействия кишечника и легких может оказать влияние на тяжесть течения *COVID-19*. Во время старения разнообразие в микробиоте кишечника уменьшается, в результате чего возникает дисбиоз, приводящий к увеличению проницаемости кишечника, что может привести к переносу *SARS-CoV-2* из легкого в кишечник через кровеносную и лимфатическую системы и в конечном итоге вызвать коронавирусное поражение ЖКТ [77].

Установлено, что мужчины болеют *COVID-19* тяжелее, чем женщины, в сопоставимом возрасте, заболевание чаще сопровождается летальным

исходом. То же самое можно отнести и к лицам пожилого и старческого возраста. В попытке объяснить эти особенности возникло предположение, что в патогенезе развития *COVID-19* заметную роль могут играть половые гормоны. В подтверждение этому R. A. Al-Lami и соавт. [9] указывают, что возрастное уменьшение уровня эстрогена и тестостерона может быть существенным фактором развития тяжелого течения *COVID-19*. Более того, авторы считают, что назначение препаратов половых гормонов может значительно смягчить реакцию воспаления и улучшить результаты терапии у пациентов *COVID-19* пожилого и старческого возраста.

Одним из отягощающих факторов для *COVID-19* у людей пожилого и старческого возраста является увеличение ИМТ и, особенно, выраженное ожирение. Показано, что лица старше 60 лет, имеющие ИМТ >30, заболевали в 2 раза чаще и переносили заболевание тяжелее, чем пациенты того же возраста, у которых ИМТ находился в пределах нормы. Более того, во всем мире ожирение признано как второй самый сильный после старости независимый показатель для немедленной госпитализации больных *COVID-19* [24, 78]. Значительно более тяжелое течение *COVID-19* может быть объяснено следующими причинами:

- 1) жировая ткань способна экспрессировать *ACE2*, благодаря чему адипоциты могут подвергаться непосредственному действию *SARS-CoV-2*;
- 2) липиды играют жизненно важную роль в вирусной инфекции и вирусном жизненном цикле вообще, и *SARS-CoV-2* в частности;
- 3) липиды непосредственно способствуют слиянию вирусной мембраны с клеткой хозяина;
- 4) жировая ткань синтезирует и секретирует провоспалительные цитокины, такие как *IL-1A*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α* и другие, что способствует развитию цитокинового шторма;
- 5) наличие ожирения приводит к затруднению и учащению дыхания, с последующим уменьшением снабжения тканей организма кислородом, что значительно отягощает течение *CoV* пневмонии;
- 6) жировая ткань является своеобразным «резервуаром», способствующим размножению *SARS-CoV-2*;
- 7) под воздействием *SARS-CoV-2* активируются процессы перекисного окисления, формируется окислительный стресс, сопровождающийся увеличением концентрации жирных кислот

в β-клетках поджелудочной железы и гибели клеток за счет выхода цитохрома C из митохондрий и активации каспазы 3 [64].

Значительную роль в ухудшении прогноза течения и исхода *COVID-19* у людей пожилого и старческого возраста может играть дефицит витамина D. Регрессионное моделирование показывает, что относительно высокая смертность от *COVID-19* наблюдается в северных странах и в северном полушарии: после поправки на возраст населения отмечается возрастание на 4,4% смертности на каждый градус северной широты ($p=0,031$), что, очевидно, связано с недостаточностью ультрафиолетового облучения, действующего непосредственно на синтез витамина D. Показано, что витамин D увеличивает отношение *ACE2* к *ACE*, тем самым увеличивая гидролиз ангиотензина II и уменьшая последующую воспалительную реакцию цитокинов на патогены и повреждение легких [1].

Состояние системы гемостаза при *COVID-19* у лиц пожилого и старческого возраста

В настоящее время все без исключения авторы сходятся на том, что частыми осложнениями *COVID-19* у лиц пожилого и старческого возраста являются тромботическая микроангиопатия, иммунотромбоз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Исследуя состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии, N. Tang и соавт. [73] обнаружили высокие показатели D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина, удлинение протромбинового и активированного парциального тромбoplastинового времени. Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Следует указать, что у умерших, по сравнению с выздоровевшими, чаще возникали осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение сердца, острое повреждение почек, шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Не подлежит сомнению, что во всех перечисленных осложнениях возникает массивное внутрисосудистое свертывание крови, приводящее к тромбозу и развитию полиорганной недостаточности [43].

F. Zhou и соавт. [87] считают, что основными показаниями для поступления в отделение интенсивной терапии и риска смерти при *COVID-19* являются не только возраст и сопутствующие за-

болевания, но также лейкоцитоз, лимфоцитопения, повышение содержания АЛТ, *D*-димера, креатинкиназы, сердечного тропонина I, сывороточного ферритина. У лиц с летальным исходом COVID-19 было выявлено удлинение протромбинового времени, коррелировавшее с тяжестью заболевания.

Считается, что предрасполагающими факторами развития повреждений в системе гемостаза, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, могли быть процессы избыточной иммунной активации, такие, в частности, как гиперсекреция *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-2*, *TNF-α* и множества хемокинов. На более позднем этапе инфекции наблюдается секреция интерферонов типа I, которые уже способствуют не ослаблению, а, наоборот, усугублению патологического процесса [46, 56]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов способствует экспрессии на эндотелиоцитах, моноцитах и макрофагах тканевого фактора (*TF*), являющегося триггером процесса коагуляции. Одновременно из клеток эндотелия высвобождается фактор фон Виллебранда (*VWF*), приводящий к адгезии и агрегации тромбоцитов. Провоспалительные цитокины приводят к снижению в крови эндогенных антикоагулянтов, таких как ингибитор тканевого фактора (*TFPI*), антитромбина III (*A-III*) и активированного протеина C. Возникающее при этом взаимодействие эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, полиморфоядерных лейкоцитов, образующих лейкоцитарно-тромбоцитарные розетки, способно повышать экспрессию *TF* и усиливать процесс коагуляции [13, 38].

У пожилых пациентов при тяжелом течении COVID-19 уже на ранней стадии заболевания наблюдается активация системы комплемента [49], что приводит к образованию малых фрагментов *C3a* и *C5a*, активирующих тромбоциты и способствующих экспрессии *TF* на эндотелии и моноцитах [2]. Продукты расщепления *C3a* и *C5* (*C5a* и *C5b*) не только участвуют в образовании мембраноатакующего комплекса, приводящего к лизису клеток, что также ускоряет образование фибринового сгустка. Они включают активацию тромбоцитов, что приводит к освобождению *VWF*, а также усиливают воздействие *P*-селектина на активированных эндотелиальных клетках и тромбоцитах. Кроме того, сериновые протеазы 1 и 2 (*MASP-1*, *MASP-2*) являются компонентами лектинового пути активации системы комплемента. Описанные процессы сопровождаются гиперкоагуляцией и депрессией фибринолиза и способствуют развитию

как имунотромбоза, так и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [40].

Принципы терапии больных COVID-19 пожилого и старческого возраста

В настоящее время не существует доказанных методов лечения. Исследования, проводимые в разных лабораториях мира, пока не увенчались созданием эффективного препарата для лечения COVID-19. Исходя из того, что при тяжелом течении больных COVID-19 наблюдается цитокиновый шторм, нередко являющийся причиной фатального исхода, С. Zhang и соавт. [85] предлагают для терапии таких больных применять препарат «Тоцилизумаб», являющийся блокатором рецептора *IL-6R*. Предполагалось, что данный препарат может стать эффективным лекарственным средством для пациентов с тяжелой формой COVID-19 [20]. Хотя применение Тоцилизумаба нередко сопровождается быстрой ликвидацией лихорадки, у пациентов часто отмечали снижение уровня *CRP* и ферритина, тогда как содержание *D*-димера, а также АЛТ и АСТ оставалось стабильным [22, 23].

С. Sargiacomo и соавт. [67], основываясь на том, что азитромицин и доксициклин являются широко используемыми антибиотиками, ингибирующими репликацию вируса и синтез *IL-6*, предлагают рассмотреть этот класс лекарственных препаратов для лечения и профилактики COVID-19. В настоящее время М. Zhou и соавт. [88] считают: «...Эффективность некоторых многообещающих противовирусных препаратов, переливание плазмы выздоровевших больных и использование тоцилизумаба требует дальнейших клинических испытаний».

Х. Н. Yao и соавт. [82] указывают, что иммуномодулирующее действие другого препарата — гидроксихлорохина (Плаквенила) может быть полезным при контроле цитокинового шторма, который возникает на поздней стадии у критически больных, инфицированных SARS-CoV-2. Для выяснения эффективности гидроксихлорохина при COVID-19 авторы изучали его действие на клетках *Vero*, инфицированных SARS-CoV-2. Основываясь на полученных результатах, исследователи рекомендуют применять нагрузочную дозу вводимого перорально сульфата гидроксихлорохина (Плаквенил) — 400 мг 2 раза/сут — с последующей поддерживающей дозой 200 мг 2 раза/сут в течение 4 дней [79].

В настоящее время исследуется широкий спектр кандидатных препаратов для лечения COVID-19, таких как камостата мезилат, нитазоксанид, барицитиниб и другие, сведения о которых обобщены в ряде обзоров [8, 50, 62], однако пока эти исследования еще далеки до завершения.

С самого начала пандемии COVID-19 предпринимались попытки использовать для лечения тяжелых больных плазмы реконвалесцентов. Считается, что это может быть последним средством, способным компенсировать серьезное ухудшение состояния больного [19]. К сожалению, плазма всегда будет дефицитным препаратом вследствие ограниченности источника, гетерогенности самой плазмы или сыворотки по содержанию в ней антител к SARS-CoV-2 [10]. Альтернативой могут стать моноклональные нейтрализующие антитела, но исследования в этом направлении пока еще продолжаются [5].

Заключение

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции, названная COVID-19, стала серьезным вызовом XXI столетия. Хотя она не идет ни в какое сравнение с глобальными пандемиями, такими как чума Средневековья или пандемия испанского гриппа XX в., тем не менее нанесенный COVID-19 социально-политический и экономический ущерб огромен. Характерной чертой инфекции является относительно низкая летальность при высокой контагиозности, которая способствовала беспрецедентно быстрому распространению заболевания по всему миру. Как и при других ОРВИ, наиболее уязвимой категорией населения оказались лица пожилого и старческого возраста вследствие возрастной активации экспрессии генов, ассоциированных со старением и связанных с этим нарушений гомеостатического баланса, проявляющихся в подавлении противовоспалительных и активации провоспалительных механизмов врожденного иммунитета, а также дисфункции системы гемостаза [25]. Указанное свойство, наряду со способностью CoV к иммунному ускользанию, существенно затрудняет поиск эффективных противовирусных средств, направленных на элиминацию вируса.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. № 2. С. 132–145. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.044>
2. Кузник Б.И., Ложкина А.Н. Взаимосвязь системы комплемента, калликреин-кининовой системы и системы гемостаза // В кн.: Балуда В.П. и др. Физиологические системы гемостаза. М., 1995. С. 150–160.
3. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19 // Пробл. особо опасных инфекций. 2020. № 3. С. 106–113. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-106-113>
4. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 2. С. 259–268. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440>
5. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 3. С. 446–458. <https://doi.org/10.15789/2220-7919-SPO-1470>
6. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 3. С. 421–445. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>
7. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 // Turk. J. Biol. 2020. Vol. 44. № 3. P. 265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
8. Adeleh S., Razieh A., Fatemeh S. et al. Pharmacological treatments of COVID-19 // Pharmacol. Rep. 2020. № 72. P. 1446–1478. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00152-9>
9. Al-Lami R.A., Urban R.J., Volpi E. et al. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19) // Mayo Clin. Proc. 2020. Vol. 95. № 8. P. 1710–1714. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.013>
10. Arabi Y.M., Hajeer A.H., Luke T. et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia // Emerg. Infect. Dis. 2016. Vol. 22. № 9. P. 1554–1561. <https://doi.org/10.3201/eid2209.151164>
11. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // Allergy. 2020. Vol. 75. № 7. P. 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364/>
12. Bektas A., Schurman S.H., Sen R., Ferrucci L. Aging, Inflammation and the Environment // Exp. Geront. 2018. Vol. 105. P. 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.015>
13. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R. et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. P. 2569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>
14. Bouillon-Minois J.-B. Coronavirus and quarantine: will we sacrifice our elderly to protect them? // Arch. Geront. Geriat. 2020. Vol. 90. P. 104118. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104118>
15. Braun J., Loyal L., Frentsch M. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors // medRxiv 2020. № 20061440. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440>
16. Cao Y., Yang R., Wang W. Computational Study of Ions and Water Permeation and Transportation Mechanisms of the SARS-CoV-2 Pentameric E Protein Channel // BioXiv. 2020. № 099143. <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.099143>
17. Chang T.S., Ding Y., Freund M.K. et al. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System // medRxiv. 2020. № 20145581. <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145581>
18. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Seminars Immunopathol. 2017. № 39. P. 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
19. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent Plasma as a Potential Therapy for COVID-19 // Lancet. Infect. Dis. 2020. Vol. 20. № 4. P. 398–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
20. Chi Z., Zhao W., Li J. et al. Receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // Int. J. Antimicrob. Agents.

2020. Vol. 55. № 5. P. 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
21. Chien J.-Y., Hsueh P.-R., Cheng W.-C. et al. Temporal Changes in Cytokine/ Chemokine Profiles and Pulmonary Involvement in Severe Acute Respiratory Syndrome // *Respirology*. 2006. Vol. 11. № 6. P. 715–722. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x>
22. Conrozier T., Lohse A., Balblanc J.C. et al. Biomarker variation in patients successfully treated with tocilizumab for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of a multidisciplinary collaboration // *Clin. exp. Rheumatol*. 2020. Vol. 38. № 4. P. 742–747. PMID: 32573419.
23. Dhampalwar S., Saigal S., Soin A.S.J. Treatment Armamentarium of COVID-19: Evolving Strategies and Evidence So Far // *Clin. exp. Hepatol*. 2020. Vol. 10. № 6. P. 599–609. <https://doi.org/10.1016/j.cjeh.2020.07.001>
24. Dugail I., Amri E.-Z., Vitale N. High prevalence for obesity in severe COVID-19: Possible links and perspectives towards patient stratification // *Biochimie*. 2020. Vol. 179. P. 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.07.001>
25. Fernandes M., Wan C., Tacutu R. et al. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases // *Hum. Molec. Genet*. 2016. Vol. 25. № 21. P. 4804–4818. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw307>
26. Frater J.L., Zini G., D'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory // *Int. J. Lab. Hematol*. 2020. Vol. 42. № S1. P. 11–18. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>
27. Frieman M., Heise M., Baric R. SARS coronavirus and innate immunity // *Virus Res*. 2008. Vol. 133. № 1. P. 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.03.015>
28. Fuellen G., Liesenfeld O., Kowald A. et al. The preventive strategy for pandemics in the elderly is to collect in advance samples & data to counteract chronic inflammation (inflammaging) // *Ageing Res. Rev*. 2020. Article № 101091. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101091>
29. García L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 // *Front. Immunol*. 2020. № 11. P. 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
30. Garnier-Crussard A., Forestier E., Gilbert T., Krolak-Salmon P. Novel Coronavirus (COVID-19) Epidemic: What Are the Risks for Older Patients? // *J. Amer. Geriatr. Soc*. 2020. Vol. 68. № 5. <https://doi.org/10.1111/jgs.16407>
31. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C.J. et al. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method // *J. clin. Microbiol*. 2010. Vol. 48. № 8. P. 2940–2947. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>
32. Gibbings S.L., Thomas S.M., Atif S.M. et al. Three unique interstitial macrophages in the murine lung at steady state // *Amer. J. Respir. Cell. molec. Biol*. 2017. Vol. 57, № 1. P. 66–76. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0361OC>
33. Goldberg E.L., Dixit V.D. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension // *Immunol. Rev*. 2015. Vol. 265. № 1. C. 63–74. <https://doi.org/10.1111/imr.12295>
34. Goplen N.P., Huang S., Zhu B. et al. Tissue-Resident Macrophages Limit Pulmonary CD8 Resident Memory T Cell Establishment // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2332. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02332>
35. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging corona-virus infections // *J. Pathol*. 2015. Vol. 235. № 2. P. 185–195. <https://doi.org/10.1002/path.4454>
36. Hawkinson D., Hinthorn D., Danziger-Isakov L. Novel Antiviral Agents for Respiratory Viral Infection in Immunocompromised Adult // *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2013. Vol. 15. № 6. P. 497–503. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0370-0>
37. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020. Vol. 58. № 7. P. 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
38. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis // *Clin. Chim. Acta*. 2020. Vol. 507. P. 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>
39. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions // *Autoimmun. Rev*. 2020. № 102567. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
40. Keragala C.B., Draxler D.F., McQuilten Z.K., Medcalf R.L. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways // *Brit. J. Haematol*. 2018. Vol. 180. P. 782–798. <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>
41. Kimhofer T., Lodge S., Whiley L. et al. Integrative Modelling of Quantitative Plasma Lipoprotein, Metabolic and Amino Acid Data Reveals a Multi-organ Pathological Signature of SARS-CoV-2 // *Infect. J. Proteome Res*. 2020. Vol. 19. № 11. P. 4442–4454. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00519>
42. Kimura H., Francisco D., Conway M. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells // *J. Allergy clin. Immunol*. 2020. Vol. 146. № 1. P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
43. Labò N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection // *Cells*. 2020. Vol. 9. № 7. P. 1583. <https://doi.org/10.3390/cells9071583>
44. Landi F., Barillaro C., Bellieni A. et al. The New Challenge of Geriatrics: Saving Frail Older People from the SARS-COV-2 Pandemic Infection // *J. Nutr. Hlth Aging*. 2020. Vol. 24. P. 466–470. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1356-x>
45. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol*. 2020. Vol. 92. P. 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
46. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System // *Circulation* 2020. Vol. 142. № 1. P. 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
47. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The Hallmarks of Aging // *Cell*. 2013. Vol. 153. № 6. P. 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
48. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections // *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2020. № 15. P. 359–386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
49. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl. Res*. 2020. Vol. 220. P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
50. Malik S., Gupta A., Zhong X. et al. Emerging Therapeutic Modalities against COVID-19 // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020. Vol. 13. № 8. P. 188. <https://doi.org/10.3390/ph13080188>
51. Mazucanti C.H., Egan J.M. SARS-CoV-2 disease severity and diabetes: why the connection and what is to be done? // *Immun. Ageing*. 2020. Vol. 17. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00192-y>
52. McMaster S.R., Wein A.N., Dunbar P.R. et al. Pulmonary antigen encounter regulates the establishment of tissue-resident CD8 memory T cells in the lung airways and parenchyma // *Mucosal Immunol*. 2018. Vol. 11. № 4. P. 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0003-x>
53. Melenotte C., Silvin A., Goubet A.-G. et al. Immune responses during COVID-19 infection // *Oncoimmunology*. 2020. Vol. 9. № 1. P. 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
54. Meysman P., Postovskaya A., De Neuter N. et al. Tracking SARS-CoV-2 T cells with epitope-T-cell receptor recognition models // *bioRxiv*. 2020. № 289355. <https://doi.org/10.1101/2020.09.09.289355>

55. Mubarak A., Alturaikiand W., Hemida M.G. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development // *J. Immunol. Res.* 2019. Article № 6491738. <https://doi.org/10.1155/2019/6491738>
56. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo Martins A.P. et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. Vol. 40. № 10. P. 2404–2407. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314860>
57. Nieto-Torres J.L., Verdía-Báguenab C., Jimenez-Guardeño J.M. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome // *Virology*. 2015. Vol. 485. P. 330–339. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.010>
58. Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in Older Adults: What We May Expect Regarding Pathogenesis, Immune Responses, and Outcomes // *Geroscience*. 2020. Vol. 42. № 2. P. 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>
59. Nishiga M., Wang D.W., Han Y. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
60. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26. № 7. P. 1478–1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
61. Omrani A.S., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. *Pathog // Glob. Hlth.* 2015. Vol. 109. № 8. P. 354–362. <https://doi.org/10.1080/20477724.2015.1122852>
62. Pankaj C., Haq S.I.A., Iqbal A., Gurdarshan S. Advances in the possible treatment of COVID-19 // *Europ. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 883. P. 173372. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173372>
63. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients // *bioRxiv*. 2020. № 134551. <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.134551>
64. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K. et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality // *Molec. Med. Rep.* 2020. Vol. 22. № 1. P. 9–19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>
65. Robison D., Lhermie G. Living with COVID-19: A Systemic and Multi-Criteria Approach to Enact Evidence-Based Health Policy // *Front. Publ. Hlth.* 2020. Vol. 8. P. 294. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00294>
66. Rovetta A., Bhagavathula A.S. Global Infodemiology of COVID-19: Focus on Google web searches and Instagram hashtags // *medRxiv*. 2020. № 90882626. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108910>
67. Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 129. № 8. P. 6511–6517. <https://doi.org/10.18632/aging.103001>
68. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // *Indian J. Pediatr.* 2020. Vol. 87. P. 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
69. Siu Y.L., Teoh K.T., Lo J. et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles // *J. Virol.* 2008. Vol. 82. № 22. P. 11318–11330. <https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>
70. Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight // *Viruses*. 2019. Vol. 11. № 1. P. 59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
71. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment // *Clin. Rheumatol.* 2020. Vol. 39. № 7. P. 2085–2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
72. Su S., Wong G., Shi W. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses // *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24. № 6. P. 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
73. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18. № 5. P. 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
74. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20. P. 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
75. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science // *Immunity*. 2020. Vol. 52. № 6. P. 910–941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
76. Vellas C., Delobel P., De Souto Barreto P. et al. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective // *J. Nutr. Hlth Aging*. 2020. Vol. 24. P. 685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>
77. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome // *Transl. Res.* 2020. Vol. 226. P. 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
78. Watanabe M., Risi R., Tuccinardi D. et al. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. Vol. 36. № 7. P. e3325. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3325>
79. Westmeier J., Paniskaki K., Karaköse Z. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients // *mBio*. 2020. Vol. 11. № 5. e02243–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02243-20>
80. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. № 4. P. 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
81. Yang Y., Peng F., Wang R. et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China // *J. Autoimmun.* 2020. Vol. 109. P. 102434. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
82. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 9. № 5. P. 411–417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
83. Yap J.K.Y., Moriyama M., Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19 // *J. Immunol.* 2020. Vol. 205. № 2. P. 307–312. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000513>
84. Yoshimoto F.K. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19 // *Protein J.* 2020. Vol. 39. № 3. P. 198–216. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
85. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 55. № 5. P. 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
86. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors // *Science*. 2020. Vol. 368. № 6489. P. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
87. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
88. Zhou M., Zhang X., Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update // *Front. Med.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 126–135. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>

Поступила в редакцию 04.11.2020
 После доработки 26.11.2020
 Принята к публикации 10.12.2020

*B. I. Kuznik*¹, *V. Kh. Khavinson*^{2,3}, *V. S. Smirnov*^{4,5}

FEATURES OF PATHOGENESIS AND COVID-19 COURSE FOR THE ELDERLY AND OLD AGE

¹ Chita State Medical Academy, 39a M. Gorky str., Chita 672000; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, Saint-Petersburg 197110; ³ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 Makarova emb., St. Petersburg 199034; ⁴ JSC «Cytomed», 11 str. 4th Line V. O., St. Petersburg 199034; ⁵ Saint-Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira str., St. Petersburg 197101, e-mail: vssmi@mail.ru

The causative agents of coronavirus infection have long been considered the cause of benign respiratory diseases «common colds» until their pathogenic types appeared on the epidemic arena: *SARS-CoV-1*, *MERS* and finally, *SARS-CoV-2*. Diseases caused by the listed viruses characterized by moderate invasiveness and noticeable mortality compared to other respiratory viruses. The pathogenesis of these infections is based on a wide range of innate immunity dysfunctions, manifested in the direct suppression of anti-inflammatory functions and, on the contrary, the activation of pro-inflammatory functions, such as the assembly and activation of *NLRP3* inflammasome, as well as the synthesis and secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines. Excessive secretion of pro-inflammatory factors is accompanied by a disturbance in the balance of cytokines, leading to the development of a cytokine storm. When the body manages to cope with these disorders, a stable adaptive immunity develops, which is a harmonious combination of cellular and humoral mechanisms of resistance. Particularly difficult *COVID-19* occurs in elderly and senile people. It has been shown that the main tests for the risk of multiple organ failure and death in *COVID-19* in this category of patients are concomitant diseases, lymphocytopenia, increased transferases, D-dimer and other metabolic disorders. It has been established that critically ill *COVID-19* patients develop endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy, immunothrombosis and disseminated intravascular coagulation, which are the basis of multiple organ failure. Pneumonia, as a complication of *COVID-19*, accompanied by the development of acute respiratory respiratory syndrome, ultimately leads to pulmonary fibrosis, which is often fatal. There is no specific therapy for *COVID-19*. Recently, immunomodulatory drugs have been widely introduced in the treatment of this infection, including remdesivir, synthetic quinine derivatives and neutralize antibodies.

Key words: *coronavirus infection, immune response, hemostasis, elderly patients, therapy*

Ю. А. Бубеев¹, В. В. Козлов², Л. Д. Сыркин³, И. Б. Ушаков⁴, В. М. Усов¹

ВЛИЯНИЕ ЭПИДЕМИИ COVID-19 НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНУЮ ПОДДЕРЖКУ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА*

¹ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошёвское шоссе, 76А; ² Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, 150003, Ярославль, ул. Советская, 14; ³ Государственный социально-педагогический университет, 140411, Московская обл., Коломна, ул. Зеленая, 30; ⁴ Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна, 123098, Москва, ул. Живописная, 46, e-mail: ibushakov@gmail.com

Распространение эпидемии COVID-19 сопровождается психосоциальными проблемами, имеющими негативные последствия для психического здоровья и качества жизни большей части населения. Особому риску при этом подвержены лица пожилого возраста (65+), имеющие хронические соматические заболевания и снижение резервов адаптации. В целом эпидемия высветила нарастающие проблемы психосоциальной работы с когортой 65+ в условиях прогрессивного старения населения многих развитых и развивающихся стран. Эти проблемы непосредственно связаны с сохранением психического здоровья и качества жизни пожилых лиц, лиц с ограниченными возможностями здоровья, инвалидов и других. Для поддержки этих категорий лиц необходимо изыскивать дополнительные резервы. В частности, актуально применение средств дистанционного телеконсультирования и ассистивных информационных технологий, расширяющих возможности коммуникации пожилых лиц. В статье выполнен анализ публикаций, предлагающих практические рекомендации для снижения негативных последствий пандемии COVID-19 применительно к когорте лиц 65+. В качестве отправной точки дискуссии рассмотрены положения статьи А. Г. Голубева и соавт., в которой вопросы поддержки обществом лиц 65+ причислены к наиболее актуальным в области геронтологии в условиях экстренного реагирования на распространение эпидемии COVID-19.

Ключевые слова: геронтология, лица старше 65 лет, распространение COVID-19, психическое здоровье, качество жизни, психосоциальная поддержка, информационные ассистивные технологии

Негативное влияние распространения эпидемии COVID-19 на комплекс показателей психического здоровья и качества жизни лиц старше 65 лет (65+), отмечаемое в работе [21], стимулирует продолжение дискуссии по разноплановым вопросам

защиты интересов этого контингента и, в частности, по направлениям психосоциальной поддержки, поднятым в недавно опубликованной в журнале статье [3].

Введение режимов длительной самоизоляции для старших возрастных групп населения нашей страны при распространении эпидемии COVID-19 сопровождалось негативной динамикой соматического статуса и психического здоровья у таких лиц. Выраженные негативные ожидания последствий эпидемии отмечались, в первую очередь, у лиц 65+ и особенно тех, которые включены в группы риска с коморбидными соматическими заболеваниями — артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, диабетом, избыточной массой тела и вредными привычками (курением, малоподвижным образом жизни, злоупотреблением алкоголем и др.) [17].

Как известно, большинство людей, которые находятся в изоляции, подвержены стрессорным факторам социальной депривации, связанным с существенным изменением привычного образа жизни и социального окружения, повседневных привычных контактов. Кроме того, активное привлечение внимания населения к глобальным угрозам эпидемии тревожащими сообщениями СМИ усугубляет негативные переживания, непосредственно связанные со страхом заражения, болезни и смерти. В этой связи предпринят анализ опубликованных работ, обобщение которых могло бы помочь обобщить, «по горячим следам», опыт решения комплекса проблем психосоциального характера в условиях распространения эпидемии COVID-19.

* В порядке дискуссии по статье Голубева А.Г. и Сидоренко А.В. Теория и практика старения в условиях COVID-19 // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 2. С. 397–408.

Характеристика кризисных социальных явлений пандемии как источников риска психическому здоровью лиц старше 65 лет

Вызванные пандемией социальные трансформации и кризисы настолько масштабны и разнообразны, что требуется усиление мер психосоциальной поддержки всего населения, но применительно к лицам 65+ эти вопросы, безусловно, должны рассматриваться в числе первоочередных [29]. Когда речь идет об индивидуальном психическом здоровье, его качественные и количественные характеристики зависят от многих факторов: статусной ролевой позиции, возраста, состояния функциональных резервов, биологических особенностей организма конкретного человека, и именно эти признаки для лиц 65+ находятся в неоптимальном диапазоне по сравнению с «допенсионными когортами» взрослого населения [1, 6, 10, 13].

Развернутый анализ публикаций по теме проявлений беспокойства, тревоги, переживания неопределенности в современных жизненных обстоятельствах в условиях COVID-19 дан в работе Н. Е. Харламенковой и соавт. [19]. На основании анализа большого числа литературных источников авторы установили, что выраженный уровень тревоги несет риск дезорганизации поведения, паники, суицидальных мыслей и других негативных проявлений.

Повсеместное введение в той или иной форме изоляционных мер последовало сразу же за оповещением ВОЗ об угрозе пандемии. Правительства многих стран обратились к гражданам с просьбой «самоизолироваться» для того, чтобы ограничить скорость распространения вируса и снизить нагрузку на систему здравоохранения.

В последующем, по мере нарастания угрозы коллапса ресурсов здравоохранения, рекомендации ВОЗ и структур охраны общественного здоровья по снижению контактов и мобильности населения стали еще более настойчивыми. Во многих странах изоляция лиц старших возрастных групп затянулась на многие месяцы.

Из многих предписанных населению ограничительных мер (социального дистанцирования, самоизоляции и других) в период эпидемии COVID-19, на одном из первых мест в отношении негативного влияния на психическое здоровье стоит карантин [7]. Следует отметить, что хотя к такой крайней мере прибегают в исключительных случаях, для лиц старших возрастных групп практикуются меры экономического давления с целью ограничения мо-

бильности посредством временного лишения ранее существовавших льгот (например, путем блокировки транспортных социальных карт, что составляет возрастание повседневных расходов).

Рассмотрим подробнее социальные следствия для лиц 65+ стратегии на «самоизоляцию и ограничение перемещения» в условиях пандемии COVID-19 [18].

По данным публикации I. R. Cabello и соавт. [24], факторами риска развития психических нарушений являются социально-демографические характеристики (возраст и пол), социальные факторы (отсутствие социальной поддержки, социальное отвержение или изоляция, стигматизация). В этой связи представляет интерес систематизация опросных данных об источниках негативных переживаний. В частности, согласно работам [16, 24], в числе значимых факторов стресса, характерных для вспышки эпидемии COVID-19, выступают следующие.

1. Резкая смена ролевой позиции в плане социального и профессионального статуса. Среди социальных факторов кризиса самым значимым для лиц 65+ является потеря профессиональной занятости и, как следствие, источников дополнительного дохода (что значимо для работающего пенсионера). Массовые сокращения персонала на предприятиях сферы обслуживания, торговли, ограничения активного участия в культурно-развлекательных и спортивных мероприятиях в связи с пандемией, а также практикующийся по рекомендации государственных органов отпуск без содержания для широкого контингента работников и высокая неопределенность дальнейшего трудоустройства создают трудности планирования дальнейшей жизни, сужают «окно возможностей» и часто ведут к фрустрации.
2. Изменения в структуре и содержании значимых социальных ролей личности в сфере профессиональной занятости и родственно-семейных отношений. Невозможность и/или неготовность людей выполнять свои трудовые функции онлайн или нерентабельность такого способа трудовых действий (отсутствие социальной и монетарной выгоды) могут приводить к переживанию потери смысла активности или ожидаемой низкой ее отдачи. Наиболее фрустрирующими являются ситуации, когда требуется постоянное внимание родственникам(-ков) в плане постоянного ухода и помощи. Также тяжелые последствия выраженных

негативных эмоциональных состояний влекут болезни и эпизоды личностного кризиса.

3. Деформации значимых социальных связей, которые провоцируют сильные эмоциональные переживания и обозначаются личностью как крупные жизненные неудачи. Эта деформация проявляется в таких формах, как утрата значимых личностных отношений, потеря лидерских позиций в привычной группе общения, невозможность встречи с друзьями, длительное насильственное пребывание в несвойственной роли, вынужденная разлука со значимыми для самоидентификации персонами, лишение групповой поддержки.
4. Переживание «враждебного окружения» и проявление агрессии к окружающим людям как потенциальным носителям вируса и как к вероятному источнику недуга и смерти. Это внутренняя смена психических установок проявляется в негативизме по отношению к возможным переносчикам коронавируса и лицам со скрытым протеканием заболевания (в его латентной стадии), но опасных при контактном взаимодействии.

Последнее обстоятельство заслуживает особого внимания. В эпоху всеобщей информатизации реальными проблемами, особенно для лиц 65+, стали информационная зависимость от СМИ и социальных сетей, и при этом часто неумение слушателя и читателя (пользователя) критически оценить достоверность и неангажированность распространяемой информации.

Избыток разноплановой и неоднозначной по содержанию информации может вызывать множественные негативные реакции — тревогу, испуг, депрессию, а также провоцировать обсессивно-компульсивное расстройство (комплекс нежелательных мыслей и страхов) [33]. В ответ на перечисленные выше факторы формируется стресс-индуцированная острая (ответная) реакция [25, 39].

Стрессогенные факторы эпидемии COVID-19 для старшей возрастной группы населения (65+)

Есть основания полагать, что люди старших возрастных групп, люди с ограниченными возможностями здоровья, а также их близкие наиболее тяжело воспринимают стрессовую ситуацию всеобщей мобилизации на противодействие распространению эпидемии COVID-19 с введением множества ограничительных условий для жиз-

недеятельности. Это дает основание для поиска возможностей не только охранения на обычном уровне, но и усиления мер психопрофилактического и лечебно-психиатрического характера, которые адресованы непосредственно этому контингенту. Пожилые люди, особенно живущие в изоляции и имеющие когнитивные нарушения/деменцию, во время вспышки эпидемии или длительного пребывания в карантине могут проявлять повышенную тревожность, раздражительность, замкнутость и другие признаки стресс-индуцированных расстройств. В частности, в работах [15, 40] утверждается, что сведения из СМИ о стремительном распространении COVID-19 и осложнениях этого заболевания могут порождать повышенные тревожные ожидания событий высокой опасности и неопределенности.

Негативное воздействие на пожилых людей на начальном уровне можно проследить и в форме негативизма — отрицания опасности инфекции (и даже реальности ее распространения), и в форме панического реагирования на неотвратимость инфекционного заражения [9].

Без должного внимания к состоянию психического здоровья и соблюдению психогигиенических мер возрастает риск формирования предболезненных и патологических состояний, непосредственно связанных с эпидемией COVID-19. Поскольку в когорте 65+ распространены возрастные предпатологические и патологические сдвиги психического здоровья, это в определенной степени затрудняет проведение психогигиенических мероприятий, которые показаны в осложненных условиях пандемии. Концентрация и перепрофилирование резервов охраны общественного здоровья на прерывание инфекционных путей распространения COVID-19 и предотвращение коллапса системы здравоохранения при массивном поступлении тяжелых пациентов с этой патологией неизбежно приводит к ослаблению внимания к другим распространенным (хроническим) заболеваниям, а также суживает возможности специалистов по медико-психологической и психосоциальной поддержке большой массы находящихся на самоизоляции лиц 65+.

В этом случае, наряду с общими рекомендациями по улучшению качества жизни, ко многим лицам необходим строго индивидуальный подход, что требует изыскания новых возможностей и средств психосоциальной поддержки. Таким образом, эти вопросы необходимо рассматривать в комплексе с учетом выраженности как острых психических

проявлений, так и ранее наличествующих (хронических) психических расстройств.

В работе С. Н. Мосолова [11] с учетом опыта других стран, которые столкнулись с массовым распространением *COVID-19*, выполнен обзор предлагаемых неотложных и профилактических организационно-лечебных мер и даны практические рекомендации по экстренной временной реорганизации психиатрической службы, оказанию психолого-психотерапевтической поддержки наиболее уязвимым группам населения.

Эти рекомендации, сформулированные по принципам сортировки потоков лиц с показаниями для психологической и психиатрической помощи, могут иметь, на наш взгляд, исключительную ценность при выборе тактики ведения лиц пожилого возраста при повторных вспышках эпидемии *COVID-19*.

Выделим, следуя работе С. Н. Мосолова [11], критерии разделения потоков лиц, нуждающихся в психологической поддержке и психиатрической помощи, при временной реорганизации психиатрической службы:

- 1) здоровые люди, охваченные паникой и плохо переносящие стрессовые ситуации;
- 2) заболевшие *COVID-19* в легкой форме и находящиеся на карантине или заболевшие в тяжелой форме и госпитализированные, либо нуждающиеся в госпитализации;
- 3) психически больные, находящиеся на амбулаторном наблюдении с обеспечением их необходимой помощью, включая лекарственные средства (при этом пациентов, не соблюдающих самоизоляцию, лучше госпитализировать);
- 4) психически больные, заболевшие *COVID-19*, нуждающиеся в госпитализации в специализированные стационары или в домашнем карантине.

Также заслуживают серьезного изучения предложения автора по организации дистанционного консультирования. В частности, можно в полном объеме принять изложенные в работе [11] рекомендации «дистанционного кризисного консультирования, психотерапевтической и психиатрической помощи нуждающимся людям по современным средствам связи и коммуникации (телефоны горячей линии, телемедицинские консультации) с определением фокус-групп для применения проверенных терапевтических вмешательств», что может способствовать снижению риска прогрессирования психических расстройств.

Вопросы организации дистанционной работы специалистов разного профиля при распространении эпидемии *COVID-19* встали на повестку дня сразу же, как выявились серьезные экономические последствия изоляционных мер. Для многих отраслей такой способ был опробован и ранее, вне экстраординарного контекста, например в образовании, в проектировании IT-продукции, банковском обслуживании и др. Применительно к общемедицинской практике, технологии телемедицины и телеконсультирования неуклонно развиваются, так как необходимость решения диагностических вопросов на удалении пациента не теряет своей актуальности.

Применительно к условиям эпидемии *COVID-19* можно отметить обзор Д. И. Островского и соавт. [14], в котором, наряду с общими вопросами влияния эпидемии на психическое здоровье, выполнен поиск публикаций, касающихся конкретных психотерапевтических стратегий, в частности ориентированных на применение онлайн-режимов. Из более ранних обзоров на тему проведения телеконсультаций и дистанционного оказания психологической помощи можно отметить работу Д. В. Гартфельдера [2], в которой был дан прогноз развития «телепсихологических практик».

В работе О. Е. Крахмалевой и соавт. [8] прослеживается возросшая потребность в медико-психологической помощи в условиях пандемии *COVID-19*. Исходя из высокой востребованности различных видов дистанционной (консультативной) помощи в период вынужденной изоляции, в цитируемой работе выполнен анализ таких форм социальной поддержки, как телефонное консультирование и интернет-консультирование, в том числе с использованием социальных сетей. Особое внимание авторы уделили такой форме организации работы психиатров и психологов, как «телефон доверия», основываясь на собственном опыте дистантной экстренной медико-психологической помощи населению Омской обл. На наш взгляд, в цитируемой работе очень конкретно, лаконично и конструктивно выделена основная цель такой формы психологической поддержки, которая должна быть направлена на «увеличение сопротивляемости и устойчивости личности абонента к кризисной ситуации».

Эти же формы в полной мере подходят для работы волонтеров в период эпидемии с лицами на самоизоляции. Можно положительно оценить предпринимаемые усилия на уровне местных ор-

ганов самоуправления по оказанию волонтерской помощи престарелым людям и лицам с ограниченными возможностями здоровья в рамках повседневного снабжения продуктами по индивидуальным заказам, поддержания социальных контактов в виде телефонных звонков или сетевых контактов посредством связи через электронные письма и социальные сети.

Направления изыскания дополнительных ресурсов общественного здравоохранения для компенсации потерь и улучшения качества жизни пожилого населения при пандемии

Авторы статьи [3] не скрывают полемиической направленности ее завершающего подраздела в отношении усиления внимания общества к защите интересов лиц 65+, и в этой связи уместно провести обсуждение поставленной проблемы с привлечением знаний и технологий из смежных предметных областей.

Мы полагаем, что в поле дискуссий должны быть вовлечены вопросы расширения сферы применения ассистивных технологий в прогрессивно стареющем обществе развитых и развивающихся стран мира. Дело в том, что в стареющем обществе неминуемо уменьшаются трудовые ресурсы более молодого населения, которые можно привлечь для ухода за пожилыми, инвалидами, лицами с ограниченными возможностями здоровья и пр.

Наличие одного из таких ресурсов демонстрирует тенденция расширения фронта исследований по тематике социальных и сервисных роботов в интересах роботизированной поддержки лиц с ограниченными возможностями здоровья, пожилых лиц, людей с различными заболеваниями, в том числе надолго прикованных к лечению на дому и в домах престарелых [20, 34]. По сообщениям информационных агентств, трагическая ситуация со смертностью в домах престарелых, которая сложилась в экономически развитых странах, свидетельствует о необходимости скорейшего поиска решений по мониторингу ситуации и выявлению риска с использованием роботизированных комплексов [12, 26, 32, 36].

Эта проблема заслуживает самостоятельного анализа применительно к проблемам геронтологии, и можно указать на наличие реальных прототипов социальных и сервисных роботов [22, 23, 30, 35].

Представляется, что внедрение ассистивных технологий для компенсации некоторых утраченных возможностей у пожилых лиц для их адаптации к современному устройству общества и условиям

жизнедеятельности должно стать стратегической целью долговременных экономических и интеллектуальных вложений [28].

Рольевые позиции, в которых могли бы выступать социальные и сервисные роботы по отношению к пожилому контингенту, нуждающемуся в повышенном внимании к состоянию здоровья и психосоциальной поддержке, представлены в работах [4, 5, 31].

В заключение дадим ссылку на информационные сообщения, в которых в условиях распространения пандемии COVID-19 выявляются преимущества применения автономных роботов медицинского назначения, в частности при изоляции заболевших в инфекционных стационарах [27, 37, 38].

Выводы

В настоящее время наличие риска для психического здоровья и качества жизни пожилых лиц в полной мере осознается специалистами в области психологии, психиатрии, психопрофилактики и психосоциальной защиты населения. В этой связи в настоящей работе выполнен анализ публикаций, свидетельствующих о поиске разных подходов к решению проблемы, в числе которых выделяется описание факторов психической астенизации, развития неблагоприятных психических состояний и расстройств. Также имеется достаточное число публикаций, опирающихся на методы психопрофилактической работы с населением в целом, в которых как частный случай рассматривается и такой психологически уязвимый (подверженный социальному стрессу) слой населения, как лица преклонного возраста.

В условиях строгих карантинных мер для лиц пожилого возраста, на наш взгляд, необходимо стимулировать мерами государственной поддержки поиск технологий, расширяющих возможности коммуникации, в том числе в дистанционном режиме, правильной организации быта, расширение мобильности пожилых людей, лиц с ограниченными возможностями здоровья и инвалидов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литературы

1. Белоусова О.Н., Медзиновский Ю.Ф., Лихтинова А.Н. и др. Индивидуальная жизнеспособность в исследовании факторов долголетия // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 5. № 4. С. 129–138. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-10>
2. Гартфельдер Д.В. Дистанционная психологическая помощь: обзор современных возможностей и ограниче-

- ний // Вестн. психиатр. и психол. Чувашии. 2016. Т. 12. № 3 С. 77–96.
3. Голубев А.Г., Сидоренко А.В. Теория и практика старения в условиях COVID-19 // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 2. С. 397–408.
4. Зильберман Н.Н. Функциональная классификация социальных роботов // Гуманитарная информатика. 2014. Вып. 8. С. 30–39.
5. Зильберман Н.Н., Стефанцова М.А. Социальный робот: подходы к определению понятия // Современные исследования соц. проблем (электрон. журн.). 2016. <https://doi.org/10.12731/2218-7405-2016-11-297-312>
6. Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Матейовска-Кубешова Х. и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 5. № 4. С. 102–116. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8>
7. Карантин: влияние на психическое здоровье. Новости. Образовательный проект «Психиатрия & Нейронауки». Информационный ресурс. URL: <http://psyandneuro.ru/stati/the-psychological-impact-of-quarantine/> (дата обращения 07.07.2020).
8. Крахмалева О.Е., Кузьмина К.Н., Ермолова И.М. Дистантная медико-психологическая помощь в условиях вынужденной изоляции // Омский психиатр. журн. 2020. Т. 2–1S. № 24. С. 11–15. doi: 10.24411/2412-8805-2020-10202
9. Ложные представления и мифы о заболевании // URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters> (дата обращения 07.07.2020).
10. Мелёхин А.И. Качество жизни в пожилом и старческом возрасте: проблемные вопросы // Современ. зарубежная психол. 2016. Т. 5. № 1. С. 53–63. <https://doi.org/10.17759/jmfp.2016050107>
11. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. 2020. № 2. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
12. На дома престарелых приходится половина смертей от COVID-19 в Германии // URL: <https://regnum.ru/news/society/2978868.html> (дата обращения 07.07.2020).
13. Овчинникова Л.В. Психосоциальное состояние пожилого человека в период его выхода на пенсию // Вестн. ЮУрГУ. 2012. Вып. 30. № 8 (267). С. 22–27.
14. Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы) // Омский психиатр. журн. 2020. Т. 2–1S. № 24. С. 4–10. <https://doi.org/10.24411/2412-8805-2020-10201>
15. «Пандемия» научных публикаций о COVID-19 // URL: <https://habr.com/ru/post/493512/> (дата обращения 07.07.2020).
16. Психическое здоровье и психосоциальная поддержка в условиях COVID-19. Информационный ресурс // URL: <https://gknd.by/informacia/novosti/666-psikhicheskoe-zdorogve-i-psikhosotsialnaya-podderzhka-v-usloviyakh-covid-19> (дата обращения 07.07.2020).
17. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением коронавирусной инфекции (COVID-19) // URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> (дата обращения 07.07.2020).
18. Социальные последствия пандемии COVID-19 и инклюзивность. Влияние эпидемии COVID-19 на наиболее уязвимые группы населения // URL: <ach.gov.ru/upload/pdf/Covid-19-inclusion.pdf> (дата обращения 07.07.2020).
19. Харламенкова Н.Е., Быховец Ю.В., Дан М.В., Никитина Д.А. Переживание неопределенности, тревоги, беспокойства в условиях COVID-19 // URL: http://www.ipras.ru/cntnt/rus/institut_p/covid-19/kommentarii-eksp/har-1.html (дата обращения 07.07.2020).
20. Харламов А.А., Ермишин К.В. Речевой диалог с коллаборативным роботом на основе многомодальной семантики // Вестн. Московского гос. лингвистического ун-та. Гуманитарные науки. 2016. Вып. 15. С. 206–215. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43955-6_27
21. Эпидемия COVID-19 и её влияние на психическое здоровье // Информационный ресурс. Online журнал о психологии и психоанализе. Psy. Media. Выпуск от 7 мая 2020 г. URL: <https://psy.media/epidemia-covid-19/> (дата обращения 07.07.2020).
22. Baiju N.T. Top seven companion and social robots for elderly people // URL: <https://roboticsbiz.com/top-seven-companion-and-social-robots-for-elderly-people> (accessed 07.07.2020).
23. Broekens J., Heerink M., Rosendal H. (2009). Assistive social robots in elderly care: A review // Gerontechnology. № 8. P. 94–103. <https://doi.org/10.4017/gt.2009.08.02.002.00>
24. Cabello I.R., Echavez J.F.M., Serrano-Ripoll M.J. et al. Impact of viral epidemic outbreaks on mental health of healthcare workers: a rapid systematic review // COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20048892>
25. Costantini A., Mazzotti E. Italian validation of CoViD-19 Peritraumatic Distress Index and preliminary data in a sample of general population // Riv. Psichiat. 2020. Vol. 55. № 3. P. 145–151.
26. Coronavirus: More than 11,000 deaths in care homes // <https://www.bbc.com/news/health-52721737> (accessed 07.07.2020).
27. Coronavirus is the first big test for futuristic tech that can prevent pandemics // URL: <https://www.vox.com/recodel/2020/2/27/21156358/surveillance-tech-coronavirus-china-facial-recognition> (accessed 07.07.2020).
28. COVID-19 and care for older people: the urgent wake-up call of the Council of Europe's Human Rights Commissioner // URL: <https://www.age-platform.eu/press-releases/covid-19-and-care-older-people-urgent-wake-call-council-europe-human-rights> (accessed 07.07.2020).
29. Das N. Psychiatrist in post-COVID-19 era — are we prepared? // Asian J. Psychiat. 2020. Vol. 51. P. 102082. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102082>
30. Galkin D.V. Social Robots: Approaches and Conceptions in the Perspective of the Humanities Research // J. Siberian Federal University. Humanities & Social Sciences. 2014. Vol. 7. № 6. P. 908–923. URL: <http://elib.sfu-kras.ru/handle/23111/10388> (accessed 07.07.2020).
31. Fong T., Nourbakhsh I., Dautenhahn K. A survey of socially interactive robots // Robot. autonom. Systems. 2003. Vol. 42. № 3. P. 143–166.
32. Half of coronavirus deaths happen in care homes, data from EU suggests // <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/13/half-of-coronavirus-deaths-happen-in-care-homes-data-from-eu-suggests> (accessed 07.07.2020).
33. Kumar A., Somani A. Dealing with Corona virus anxiety and OCD // Asian J. Psychiat. 2020. Vol. 51. P. 102053. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102053>
34. Lim G.H., Suh I.H., Suh H. Ontology-Based Unified Robot Knowledge for Service Robots in Indoor Environments // Transactions on IEEE Systems, Man and Cybernetics, Part A: Systems and Humans. 2011. Vol. 41. № 3. P. 492–509.
35. Mival O., Benyon D. Introducing the COMPANIONS project: Intelligent, persistent, personalised multimodal interfaces to the internet. AISB'07: Artificial and Ambient Intelligence. 2007. // URL: https://www.researchgate.net/publication/252641540_Introducing_the_COMPANIONS_project_Intelligent_persistent_personalised_multimodal_interfaces_to_the_internet / (accessed 07.07.2020).
36. One-Third of All U.S. Coronavirus Deaths Are Nursing Home Residents or Workers // URL: <https://www.nytimes.com/>

interactive/2020/05/09/us/coronavirus-cases-nursing-homes-us.html (accessed 07.07.2020).

37. *Robotics solutions for Coronavirus COVID-19* // URL: <http://www.hoomansamani.com/coronavirus> (accessed 07.07.2020).

38. *Robots against coronavirus. How technologies help people fight the pandemic* // URL: <https://promo-bot.ai/blog/robots-against-coronavirus-how-technologies-help-people-fight-the-pandemic/> (accessed 07.07.2020).

39. Qiu J., Shen B., Zhao M. et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations // *Gen Psychiat.* 2020. Vol. 33. № 2. e100213. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>

40. Yao H. The more exposure to media information about COVID-19, the more distressed you will feel // *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.031> (accessed 07.07.2020).

Поступила в редакцию 04.11.2020

После доработки 06.12.2020

Принята к публикации 10.12.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1043–1049

Yu. A. Bubeyev¹, V. V. Kozlov², L. D. Syrkin³, I. B. Ushakov⁴, V. M. Usov¹

THE IMPACT OF THE COVID-19 EPIDEMIC ON THE ELDERLY MENTAL HEALTH AND PSYCHOSOCIAL SUPPORT

¹ Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A Khoroshevskoe shosse, Moscow 123007; ² P. G. Demidov Yaroslavl State University, 14 Sovetskaya str., Yaroslavl 150003;

³ State Social and Pedagogical University, 30 Zelenaya str., Kolomna, Moscow region 140411; ⁴ A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123098, e-mail: ibushakov@gmail.com

The spread of the *COVID-19* epidemic is accompanied by psychosocial problems that have negative consequences for the mental health (MH) and quality of life (QoL) of the majority of the population. The elderly (65+ individuals) with chronic somatic diseases and reduced adaptation reserves are particularly at risk. In General, the epidemic highlighted the growing problems of psychosocial work with the 65+ cohort in the conditions of progressive aging of the population of many developed and developing countries. These problems are directly related to the preservation of MH and QoL of elderly people, people with disabilities, and others. Additional reserves should be sought to support these categories of individuals. In particular, the use of remote tele-consulting and assistive information technologies that enhance the communication capabilities of older persons is relevant. The article analyzes publications that offer practical recommendations for reducing the negative effects of the *COVID-19* pandemic on MH and QoL in a cohort of 65+ individuals. As a starting point of the discussion, the article by A. G. Golubev et al., in which the issues of public support for 65+ persons are considered to be the most relevant in the field of gerontology in the context of emergency response to the spread of the *COVID-19* epidemic, is considered.

Key words: *gerontology, 65+ individuals, COVID-19 spread, mental health, quality of life, psychosocial support, information assistive technologies*

И. Л. Сизова, Н. С. Орлова

СИМВОЛИЧЕСКАЯ БОРЬБА ЗА РЕАЛИЗАЦИЮ ПОЛИТИКИ «АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ» В РОССИЙСКОЙ СОЦИАЛЬНО-ТРУДОВОЙ СФЕРЕ*

Санкт-Петербургский государственный университет, 191124, Санкт-Петербург, ул. Смольного, 1/3, e-mail: sizovai@mail.ru

В статье рассматриваются социальные процессы, сопровождающие реализацию политики «активного долголетия» в российской социально-трудовой сфере. В первом разделе статьи кратко представляются основы концепции «активного долголетия» и обсуждаются возможные социальные механизмы ее применения. Особое место здесь отводится анализу социальных прав, которые формируют основу для разных моделей развития общественного благосостояния и качества жизни населения. Во втором разделе на базе парадигмы конструктивизма в социальных науках и теории символической власти П. Бурдьё предлагается авторский вариант изучения структур восприятия и оценивания населением реализованных государственных реформ. В третьем разделе представлены результаты эмпирического анализа серии полуструктурированных интервью с основными субъектами социально-трудовой сферы и текстов обращений граждан в органы государственной власти. В заключение интерпретируется символическая борьба вокруг восприятия политики «активного долголетия» в России. Авторы приходят к выводу о том, что ожидается новый всплеск программ социальной помощи пожилым и рост пассивности в их трудовом поведении.

Ключевые слова: старение, пожилые работники, социальное право, рынок труда, занятость населения, активное долголетие, символическая власть

Старение и общественные блага: условия реализации концепции «активного долголетия» в России

В настоящее время дискуссии о «кризисе старения» часто связываются с вопросами справедливого распределения общественных ресурсов (услуг, предпочтений) [8, 12, 14, 25]. С недавних пор считается, что пожилые люди вполне могут претендовать на еще большую долю общественных благ. Современные тенденции не оставляют иного выбора: население стремительно стареет и общество должно реорганизоваться вокруг этой социальной

группы. Все больше развитых стран инвестируют в здоровье пожилых, в условия для работы или иной деятельности — развивают концепцию так называемого «активного (или достойного) долголетия». В целом считается, что тем самым пожилые заявляют о своем праве на «лучший период жизни» [7, 20, 28].

Концепция «активного долголетия» возникла в период формирования неолиберальной программы развития экономики Т. Блэра и Г. Шрёдера в 1998 г. и новых задач социальной политики в отношении растущего числа пожилых в Мадридском международном плане по старению [18, 24, 29]. В ее рамках в Европе реализовывались и продолжают внедряться программы, задачей которых является достичь такого положения на рынке труда, при котором будет достаточно приспособленных и подходящих рабочих мест для занятости пожилых лиц [23]. Тем не менее, негативным побочным эффектом проведенных реформ в странах Западной Европы, который позднее пришлось признать, стал феномен бедности в старости. Так, вместо вполне приемлемого социального и пенсионного обеспечения прошлого времени пожилые получили недостаточные пенсионные накопления и вынуждены работать «пока есть хотя бы какие-то силы» или просить социальной помощи [22, 30]. Таким образом, западный, более чем двадцатилетний опыт реформ показывает, что реализация концепции «активного долголетия» — не такая уж простая задача. Однако ее символическое выражение является весьма привлекательным для населения и институтов: декларируются лишь позитивные результаты, такие как высокое потребление, лучшее здоровье, продолжительная жизнь и максимальная активность [3, 4, 11, 14].

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и БРФФИ в рамках научного проекта № 20-511-00011. The reported study was funded by RFBR and BRFR, project number 20-511-00011.

В России с недавних пор во имя «активного долголетия» государством также произведены значительные нововведения — реформа по повышению пенсионного возраста в 2018 г. [17] и дополнительные меры, направленные на поддержание занятости пожилых (федеральный проект «Старшее поколение» в части развития профессионального обучения и переобучения пожилых [11], штрафные санкции предприятий за увольнение пожилых работников [17]). Указанные реформы в совокупности формируют текущую политику «активного долголетия» в российской социально-трудовой сфере, и именно они выступают основным предметом оценки и восприятия со стороны российских граждан. В предлагаемом исследовании поставлены две основные задачи. Сначала мы попытаемся ответить на вопрос о том, насколько реализуемая российским государством политика согласуется с западноевропейскими стандартами концепции «активного долголетия». Эта проблема кратко рассматривается ниже, во-первых, в форме обсуждения ключевых параметров взаимосвязи занятости и пенсионной системы в России и, во-вторых, в контексте анализа социальных прав, которые формируют основу для внедрения разных моделей «активного долголетия», а в конечном итоге — для развития альтернативных вариантов общественного благосостояния и качества жизни населения. В последующих разделах статьи представляются теоретико-методологические основания и полученные результаты авторского исследования, в котором основное внимание уделено вопросу о том, каким образом население с учетом объективных обстоятельств и специфического понимания справедливости проинтерпретировало указанные государственные нововведения. В заключение рассматриваются итоги символической борьбы вокруг реализации политики «активного долголетия» и строятся прогнозы о будущем социально-трудовой сферы страны и положении пожилых людей.

Итак, хотя дореформенные параметры российской пенсионной системы много лет подвергались критике, она была довольно удобна для населения, поскольку в условиях невысоких заработных плат позволяла суммировать трудовые и пенсионные доходы. Для России пока еще только материальное обеспечение в пожилом возрасте является главной причиной, заставляющей в массе пожилых задерживаться на рабочих местах и после достижения (старого) пенсионного возраста [10, 13, 15].

Остальной формат западноевропейской концепции «активного долголетия» явно выходит за границы возможностей рынка труда и занятости населения: продолжительность жизни хотя и возрастает, но незначительно, здоровье пожилых лиц остается неудовлетворительным, уровень и спектр квалификаций пожилых стремительно устаревают. К тому же, основной причиной увеличения пенсионного возраста было стремление государства сбалансировать пенсионный бюджет, который длительное время поглощает значительные государственные средства [8, 9]. Таким образом, на рынке труда и в системе занятости не сложились условия для реализации инновационной концепции «активного долголетия», но появилась возможность использовать ее в качестве эвфемизма [27] для разрешения макроэкономических проблем.

Характер рассматриваемых российских государственных мер стимулировал еще одну давнюю, но плохо осознаваемую в обществе проблему. Она связана с происхождением и логикой социальных прав, которыми наделяются граждане [26]. Из них наиболее понятной и доступной является философия благотворительности («защиты слабых»), которая институализировалась в современные системы социальной помощи и социальной работы. Основным принципом доступа к таким правам является подчеркивание своих недостатков, не позволяющих человеку нормально существовать в обществе (так называемый «клиентистский подход» в социальной работе [3, 5]). Развитие капитализма стало базой для иного вида социальных прав, которые во 2-й половине XX в. вылились в трудовые права граждан. Они направлены на большую свободу и выбор человека: в целом, на сокращение несправедливости частного присвоения и эксплуатации наемного труда. Несмотря на трансформацию капитализма последнего времени в мире, эти социальные права представляют собой наивысший успех, завоевание рабочего и профсоюзного движений. Они нацелены на предоставление всем трудоспособным равных возможностей в труде и отдыхе, но не гарантируют при этом равные результаты (в распределении общественных благ). Существенной отличительной чертой между указанными видами социальных прав является еще их общественная стоимость. Если услуги социальной помощи предоставляются адресно и в минимальном объеме («бедные услуги»), то наделение трудовыми правами граждан обычно связано с серьезными издержками для государства и предприятий [26]. Другим содержа-

тельным выражением обоих видов прав является их назначение. Если обычные социальные услуги предоставляются для потребления («пассивные услуги»), то трудовые права, и особенно те, которые зафиксированы в концепции «активного долголетия», рассматриваются как «услуги развития», или «активные услуги» [18, 22, 23].

Если на основе данного различия рассматривать эволюцию прав в России, то она выглядит следующим образом. В Советском Союзе при всеобщей и гарантированной занятости «особыми» правами наделялись лучшие, передовые работники, а при распределении льгот через фонды общественного потребления прежде всего вознаграждались лица на основании личных трудовых заслуг [6]. В последние же 20 лет в стране усиленно внедрялась широкая система прав на социальную помощь, от которой современные социальные государства стремятся максимально дистанцироваться.

Подведем первые итоги наших рассуждений. Итак, населению даны некоторые обещания в виде реализованных государством реформ. Однако последствия на рынке труда и в системе занятости не ясны. Как повлияют эти шаги на трудовое поведение адресатов, можно попытаться представить, используя конструктивистскую парадигму социальных наук, в основе которой лежит известное утверждение У. Томаса о том, что если воспринимать ситуацию как реальную, то и последствия этого могут быть самыми реальными [19]. В целом незавершенный характер государственных мер и их идеологическое прикрытие в форме продвижения России в направлении реализации концепции «активного долголетия» создали условия для начала нового этапа «символической борьбы» за распределение ресурсов и будущие перспективы рынка труда и занятости, шире — за обновление социального механизма развития благосостояния в России.

**Законы символической борьбы
и методология эмпирического исследования
субъективных структур восприятия
и оценивания политики «активного
долголетия» в России**

В настоящее время наиболее актуальной версией изучения когнитивных и смысловых интерпретаций индивидов в социальных науках является теория символической власти П. Бурдьё. Понятие «символической борьбы» введено им в работе «Социальное пространство и символическая власть» [1]. В его интерпретации такая

борьба (за свое восприятие действительности с использованием «ставок» — средств манипуляции) происходит в пространстве различных позиций (в зависимости от социального статуса, положения в обществе субъекта, транслирующего суждения).

В данном разделе, на основе идей о символической борьбе и власти П. Бурдьё, представим авторский подход и источники данных для анализа субъективных интерпретаций новой российской пенсионной реформы и сопровождающих мер, а также набор методов, позволивших выполнить поставленные задачи.

Во-первых, поскольку реальность реформ вовлекает всех, кто так или иначе зависит от функционирования рынка труда и занятости, то в качестве объектов авторского эмпирического исследования выступили эксперты, работодатели и работники старшего возраста. Согласно теории П. Бурдьё, их суждения различимы и складываются из объективных признаков (здоровье, возраст, квалификация и прочие) и представлений о своем (и чужом) положении (в жизни и, в особенности, на рынке труда и в системе занятости населения). Кроме этого, расплывчатость и неоднозначность, неопределенность самих реализованных государственных действий формирует в российском обществе множество способов их восприятия и отражения. Эмпирическим подтверждением данной идеи П. Бурдьё о множестве суждений и о разворачивании борьбы между ними служат изученные представления субъектов. В следующем разделе статьи будет показано, что у них ясно выражен эффект «полисемии восприятий» (вариативность слов, дефиниций, выражений), в результате чего возникает пространство (противоречивых) мировоззрений, и, тем самым, основа для символической борьбы за право формировать и утверждать свое представление о реформах.

Во-вторых, передача восприятий указанными субъектами социально-трудовой сферы базируется в авторском исследовании на анализе и интерпретации следующих эмпирических материалов, собранных весной 2020 г.:

- 1) глубинное интервью с работниками старшего возраста; отбор респондентов производился на основании пола, возраста и уровня квалификации; методом поиска доступных случаев опрошены 10 респондентов 45–65 лет; общее время интервью составило 6 ч, объем транскрибированных слов (за исключением озвучи-

вания вопросов интервьюером) — 23 450 единиц;

- 2) экспертные интервью реализованы с авторитетными лицами в области образования и науки, государственного управления и работодателей; экспертами выступили 4 человека; общее время интервью составило 3 ч, объем транскрибированных слов — 9 567 единиц;
- 3) тексты обращения граждан в органы государственной власти (340 текстов за 2017–2019 гг.)¹.

Транскрибированный массив данных устных интервью был обработан и проанализирован с помощью программного пакета Atlas.ti. путем открытого и осевого кодирования, основанного на принципах методологии обоснованной теории [16]. Это позволило выявить ключевые категории и частоту их упоминания в транскриптах интервью и проанализировать смысловое содержание категорий, преобразованных в тематические блоки. Сетевые отношения между выделенными категориями и определенными для них значениями (на основании весового коэффициента, рассчитанного на основании частоты упоминаний в тексте) анализировались в программном пакете NetDrow, что позволило установить и исследовать взаимосвязи как между отдельными высказываниями, так и в целом между ключевыми категориями в общем массиве данных.

Количественный (статистический) контент-анализ текстов обращений граждан в органы государственной власти реализован в программном пакете Nvivo 11. Он включал осуществление частотного анализа семантических единиц (слов); составление на его основе словаря ключевых понятий и их группировку в смысловые категории; сравнение и ранжирование их в общем словарном объеме по отдельным годам и в динамике за трехлетний период; вычисление частоты обращений к ключевым категориям и определенным (связным) темам; корреляционный анализ и анализ вариационных рядов понятий, включенных в смысловые категории по отдельным сообщениям, по годам и в динамике.

В-третьих, качественный и количественный анализ материалов интервью и обращений граждан позволил выявить не только значительное разнообразие мнений, но и высокую интенсивность используемых субъектами символических приемов.

В данном разделе статьи для понимания авторского подхода теоретически охарактеризуем только те приемы и способы символической борьбы, представленные в теории П. Бурдьё, которые были выявлены в ходе эмпирического анализа данных интервью и обращений граждан. Примеры же используемых субъектами способов символического влияния будут обсуждаться в следующей части, посвященной полученным результатам исследования. Так, одним из приемов является приукрашивание своего образа-представления в индивидуальных самопрезентациях субъектов [1]. Кроме того, анализ когнитивных и оценочных структур граждан и экспертов включал использование приема «кодификации, категоризации и классификации» — системы слов и понятий, используемых в устной речи респондентами, при помощи которых возможно очертить определенное восприятие реальности. Подобные коды, мыслительные категории и классификации могут быть ставкой в политической борьбе, с их помощью навязывается нужное представление, которое может получить впоследствии легитимное признание [1]. Также люди при производстве смыслов активно задействуют сплетни, слухи, измышления и пр. Для того, чтобы эффективно воздействовать, субъекты способны манипулировать существующим словарем, например отвергать его, или, наоборот, пользуются выражениями, которые давно уже стали эвфемизмами, если необходимо поддержать устраивающий смысл. Также в ходе анализа уделялось внимание следующим приемам:

- для создания нового порядка восприятия говорящие ретроспективно возвращаются к прошлому и приводят его версию в соответствии с требованиями настоящего времени [1];
- чтобы приглушить (негативные) чувства настоящего, можно попытаться акцентировать и конструировать будущее [1].

Главное же заключается в том, что в борьбе за право вводить новые значения или переименовывать существующие, субъекты используют символический капитал. Наибольшей ценностью признаются суждения, высказанные обладателями большего символического капитала, трактуемых П. Бурдьё как носителей наибольшего кредита доверия, признания и уважения, власти (над умами) [2]. К ним относятся, например, ученые или представители работодателей, поскольку именно они учреждают и гарантируют правила и их выполнение. Но социальный мир устроен таким образом, что субъекты, имея неравные возможности, стре-

¹ По требованию правообладателя, источник данных и сведения о гражданах полностью анонимизированы. Все материалы находятся в распоряжении авторов.

мятся прийти к абсолютному видению мира, обладающего убеждающей силой. Это означает, что по отдельности ни государству, ни научным авторитетам, ни представителям стороны работодателя не удастся добиться полного превосходства и права навязывать свое видение социальной реальности. В большей степени наблюдается столкновение восприятий. Авторитетным же мнение становится только тогда, когда оно соответствует действительности (убедительно), и если это удастся (например, при помощи манипуляций), то взамен субъекты получают власть [1].

**Субъективные восприятия
государственных мер в рамках концепции
«активного долголетия» в России:
результаты эмпирического исследования**

В данном разделе представлены результаты анализа данных интервью с экспертами и лицами старшего возраста о реализации пенсионной реформы 2018 г. и дополнительных мерах на рынке труда и в системе занятости населения, направленных на повышение квалификации пожилых работников и их защите от проявлений эйджизма.

В своих суждениях эксперты претендуют на значительную убедительность. При этом они ссылаются на абсолютное восприятие реальности («а это не мое мнение...»; «тут не может быть дискуссии...»; «с точки зрения других работодателей...»; «...это общемировая проблема...» и т. д.). Это восприятие соответствует истинной сущности политики «активного долголетия», направленной на высвобождение способностей человека и предоставляющей ему самостоятельный выбор. Подобный взгляд сопрягается с довольно жесткой оценкой рынка труда и занятости в России, в котором принято ориентироваться на конкурентоспособность работников, и слабые быстро вытесняются на периферию. В целом экспертами акцентируются возросшие требования по квалификации работников и отвергаются устоявшиеся стереотипы («люди и так работают и в 60, и в 70, никаких проблем не будет — это наигранная ситуация, люди в 70 и в 80 работают, и по статистике их большинство»). Однако они все же обращаются к возрасту, прогнозируя возрастание трудностей по адаптации работников (... «старшие возраста ... резко реагируют на изменение, у них сложившееся мировоззрение и ... к изменениям их сложно адаптировать...»; «адаптируются не всегда быстро, не всегда так, как хочется...»).

В стремлении сгладить текущую абсурдность ситуации они охотно конструируют будущее («...развитие все равно идет, развиваются информационные технологии, технический прогресс никто не отменял»; «...через 5 лет мы с вами даже не вспомним старый пенсионный возраст, каким он был. Они будут меняться в ногу со временем») и одновременно подчеркивают нежелательность возвращения к прошлому опыту [«прошлое (советское) — скучное, застойное»].

Отношение к мерам государственной политики у экспертов неоднозначное. С одной стороны, эксперты позитивно оценивают программы по переобучению и повышению квалификации пожилых работников, но признают неэффективность закона о наказании работодателей из-за увольнения работников предпенсионного возраста («Совершенно смешное решение по поводу уголовной ответственности работодателей...»; «...можно поспорить с государством — это ограничение при увольнении людей предпенсионного возраста...»). Только в одной теме эксперты склонны к пессимистичной оценке в стратегии выталкивания пожилых в область самообеспечения — если речь идет о высокотехнологичном хозяйстве, где, по мнению экспертов, им нет места.

Лица старшего возраста во многом иначе проинтерпретировали пенсионную реформу и свое место в социально-трудовой сфере. Их самопрезентации в интервью приукрашены возрастом, который с их точки зрения является еще и непреодолимым препятствием для саморазвития и активности («возраст уже не тот», «мне уже много лет», «ну куда в моем возрасте...»). Работники старшего возраста склонны пользоваться слухами и сплетнями об ужасах рынка труда и нарастающего эйджизма. В интервью они ссылаются часто на опыт «своих знакомых», уволенных из-за возраста, но только один из десяти опрошенных лично столкнулся с такой проблемой. Однако слухи и сплетни сильно влияют на отношение к возможности в пожилом возрасте найти новую работу («нет, уже нереально в 60 лет искать другое место работы»; «да ни у кого не будет такой возможности, чтобы тебя вдруг взяли в предпенсионном возрасте»). Пожилые активно используют «словарь прошлого» для обозначения современной ситуации, так они подчеркивают свое «узнавание» ситуации, как бы удостоверяются в ее неизменности: «В 90-е забавно было, много объ-

явлений „требуется продавец, до 25 лет, модельная внешность”».

«Прошлое» играет особую роль в сценариях настоящего и будущего труда и занятости лиц старшего возраста. Для них оно олицетворяет молодость, тяжелый труд, становление профессионализма, но одновременно более очеловеченные отношения, отсутствие серьезных проблем в трудоустройстве и высокую степень стабильности: «раньше все как-то понятнее было...». Особое место в воспоминаниях о прошлом занимают 90-е гг., которые воплощают тревогу, внезапную потерю ориентиров не только в труде, но в жизни («все остались без работы»; «вся страна полетела в тартарары»; «тяжелые 90-е годы» и т. д.). С одной стороны, для многих это время оказалось чрезвычайно важным опытом выживания, проверки характера («я благодарна тому времени, что я с достоинством прошла этот путь»; «выживали как могли»). С другой стороны, это время воспринимается как тяжелый кризис бытия, он остался в памяти как разгул стихии, момент истины — время, которое невозможно повторить («смутные времена»; «криминогенные годы»; «черная полоса»; «там такой развал был»; «слава Богу, что мы ее прошли...»). Вспоминая 90-е гг., респонденты сформировали два важных типа убеждений. Во-первых, пережитое дает «право» им репрезентировать свое превосходство сегодня над всеми (молодыми), кто не участвовал в тех событиях. Во-вторых, люди ни в коем случае не допустят повторения событий, этого они не хотят ни для себя, ни для своих детей.

В словаре граждан старшего возраста интенсивна категория «человек». Формулируя проблему человека, респонденты акцентируют необходимость удовлетворять современным требованиям рынка труда. Но на передний план все-таки выходит тема выживаемости на рынке труда, существенных сложностей у старших поколений. С учетом объединения прошлого с настоящим, пожилые лица приходят к выводу о том, что «можно надеяться только на себя», имея в виду неэффективность внешней институциональной поддержки на протяжении длительного времени. На этой основе происходит формирование главных линий трудового поведения пожилых работников. Например, активность в труде часто означает пользу, служение или защиту от праздности и бесполезности существования («дома делать нечего»; «я всю жизнь в своей профессии...»; «я нахожу в работе новые,

интересные моменты»; «я занимаюсь тем, что мне нравится...»; «не смог дома сидеть, работу захотелось...» и т. д.).

Понятная и относительно стабильная во времени трудовая мотивация граждан резко контрастирует с их отношением к повышению квалификации и переобучению. Респонденты придерживаются следующих позиций: 1) бесполезность подобных занятий («...эти курсы практически всегда одинаковые... они все похожи») и 2) согласие развивать квалификацию под принуждением. Например, в настоящее время особое место отводится обучению ИКТ [21]. С этой стороны, работники признают наличие существенных и едва ли преодолимых трудностей («трудности были именно в инновационных технологиях...»; «сейчас очень все упирается в компьютер, интернет, нужно уметь там что-то делать»; «компьютер освоил неглубоко, и сейчас знания нужны для устройства на работу»). С другой стороны, под давлением необходимости (дольше работать) пожилые способны преодолевать свой страх («Начали вводить эту систему работы с компьютером. Пугало. Я с компьютером не работала. Это теперь кажется проще простого, но тогда это очень пугало»).

Пенсионная реформа вызвала самые негативные эмоции со стороны этих людей. Она смешала жизненные планы пожилых («... думала, три годика еще поработаю и пойду на пенсию..., а так придется работать еще шесть лет»; «я против поднятия пенсионного возраста, я могу пенсию получать и работать — стабильности больше»; «очень плохо отношусь, думала, что смогу 10 тысяч хотя бы получать»; «денег-то все равно лишили... дополнительного дохода, так сказать»). Если уход с рынка труда в связи с достижением пенсионного возраста воспринимается как серьезное снижение жизненного стандарта, то возможность получения пенсии при продолжении трудовой деятельности рассматривается частично как благо, позволявшее получить материальное вспомоществование.

Отношение к роли государства варьируется от резко негативного («никто не поможет, государство помогать не будет. Когда оно своим гражданам помогало? Только гадит!»; «государство совсем обнаглело»; «государство — это куча дармоедов») до нейтрального («государство не должно мешать»), но не позитивного. Подобные мотивы привычны для сферы соци-

ального обеспечения, когда чувство зависимости от государственной помощи и поддержки сопровождается неудовлетворенностью результатом («...я видел эту поддержку, но фишка в том, что все эти работы низко оплачиваемые»; «господдержка есть, но она нищенская»). Отсюда проистекают требования повышенного к себе внимания, манипулирование заслугами. Большинство респондентов считают, что государство затеяло «новую игру» и на этом основании обязано поддерживать занятость в старшем возрасте: «государство должно поддерживать, если человек потерял работу и больше нигде устроиться»; «государство должно поддерживать, если оно такое воротит, возраст поднимает...»; «у нас общество небогатое, если государство не предложит никакой работы вообще, то можно сказать, что никто и не поможет. Государство должно предоставить какую-то работу»; «...если уж пенсионный возраст подняли, то помогайте вы людям, которые не смогли выйти на пенсию!».

Люди старшего возраста очень ясно определяют свое место (зависимое) во взаимоотношениях с государством, признают его авторитет и влияние («очень зависима от государства, мы все от него зависимы, что государство придумало, то всех нас будет касаться»; «мы все живем в государстве, то есть от государства мы все всегда зависимы. Мы постоянно зависимы от того, что творит государство»). Однако работники почти полностью игнорируют вполне реальную возможность переговорного процесса с работодателем. Работодатель в частном секторе воспринимается как сила, с которой лучше не спорить, особенно в пожилом возрасте. Он упоминается в интервью чаще всего в контексте дискриминации пожилых. Интересно, что опрошенные работники, часть из которых занята в госсекторе, не интерпретируют государство в качестве работодателя, а апеллируют к нему только в привычном гражданском смысле.

Прямые требования помощи государства, тем не менее, являются относительно редкими. Основной причиной этого является привычное восприятие неудовлетворительного результата любой государственной помощи. Помощь в трудоустройстве при центрах занятости населения часто не соответствует квалификации соискателя и желаемой заработной плате («вот уже четыре года в силу возраста не удается ни самостоятельно, ни с помощью агентства занятости

найти интересную работу»). Только действительно сложная жизненная ситуация, выраженная в катастрофической потребности в средствах на существование, является причиной, заставляющей граждан обращаться во властные структуры («О каком повышении пенсионного возраста идет речь? В настоящее время нет средств к существованию. Я готов работать и выполнять посильную работу, но везде получаю отказ. Мне 52 года, пенсионный возраст продлили, а на работу не берут!»); «Я пенсионер. Ежемесячно, после уплаты всех коммунальных платежей и покупки лекарств, у меня остается денег только на питание по рациону блокадного Ленинграда. О покупке одежды и прочей, недопустимой для российского пенсионера роскоши я уже и не мечтаю»).

Тем не менее, в течение 2017–2019 гг. произошло двукратное увеличение числа обращений лиц старшего возраста во властные структуры (с 8,7 до 14,5%). Прежде всего, люди требуют разрешить проблему трудоустройства (в среднем 65% от всего количества обращений), но не готовы хвататься за любую работу — работа должна быть интересной и соответствовать квалификации, с достойной оплатой труда. Такие требования не всегда обоснованы, поскольку в текстах одновременно указывается наличие опыта и образования, хорошее здоровье. Но все более значимой темой в обращениях является дискриминация по возрасту («пытаюсь устроиться на работу, а мне отвечают: вам 50, вы нам не подходите»; «сейчас и так тяжело найти работу, а теперь пенсионный возраст подняли, так на работу точно не возьмут! Не скажут, что из-за возраста, что-то другое напишут»). Она набирает популярность из года в год. В 2019 г. эйджизм упоминается лицами от 40 лет и уверенно указывается как основная причина отказа в трудоустройстве (40,1% от всей подвыборки). Возможно, использование понятия в государственной политике и в риторике СМИ способствует тому, что люди пытаются заменить эвфемизмом действительные причины исключения — несоответствие требованиям рынка труда или отсутствие способности к занятости.

Наконец, граждане старшего возраста выдвигают предельные требования: либо государство должно предоставить пожилым «право на труд» («хотелось бы ... получить гарантированное трудоустройство»; «предлагаю ЦЗН взять

на учет всех граждан, кто не может устроиться на работу, совместно с работодателями устраивать этих граждан на работу ...»), либо в ситуации невозможности этого обеспечить возможность досрочно покинуть рынок труда.

Заключение

Пенсионная реформа и иные, обсуждаемые в статье дополнительные меры, реализуемые государством в рамках концепции «активного долголетия», создали новое пространство довольно напряженной символической борьбы за устройство труда и занятости пожилых граждан. На основе эмпирического материала различимы, по меньшей мере, три модели суждений. Во-первых, государство нацелено на сокращение бюджетных расходов и повышение конкуренции на рынке труда. При этом активность граждан и самообеспечение рассматриваются как желательные, но необязательные действия в том смысле, что государство подобную политику реализует как декорацию, а не как действительно желаемую цель.

Позиция «экспертов» создает иное восприятие реформ и их итогов. Их целеполагание должно быть соотносимо с реальной концепцией «активного долголетия», но полное ее воплощение ограничено объективно жесткими структурами рынка труда и занятости в России. Эксперты признают преимущества «общества равных шансов», в котором реализуются «дорогие» социальные права: условия для индивидуального выбора, возможность нести ответственность за самого себя и т. д. Одновременно подчеркивается значимость конкуренции, высоких нагрузок, темпа труда и требование соответствовать современности. Ментальность экспертов ориентируется в будущее и во многом означает разрыв с традицией. Несколько идеализированная картина человека содержит стремление к признанию его способностей, к развитию такого общества, в котором каждый находит себе место и занятие («... они должны работать как обычные люди, не надо акцентировать, что они с ограниченными возможностями... зачем такие льготы»). В образе будущего нет места возрасту человека, он заменяется категорией «квалификация», которая приобретает особое значение. Именно квалифицированный работник рассматривается как наиболее конкурентоспособный, востребованный, современный. В целом признаем, что мнения и оценки экспертов не выглядят убедительными, они не опираются на прошлое, критиче-

ски оценивают настоящее, призывают в будущее, в котором в общем-то нет места современному человеку. Только в очень редких случаях эксперты реально оценивают проблемы: называют бедных, дементных, бессильных пожилых; указывают на необходимость играть предписанные роли и освобождать рабочие места для молодых; высказывают мнения об ответственности и уважении к возрасту, выраженных в уходе и заботе.

Жесткую оппозицию в «борьбе классификаций» предлагают люди старшего возраста. Они в этом символическом сражении суждений выступают, скорее, несамостоятельными соучастниками власти («власть уже более-менее определилась, куда мы движемся, куда движется страна и что хочет страна»; «не плюй против ветра»; «никуда не деться»). Работники рассматривают современность рынка труда и занятости как абсурдную с их точки зрения капиталистическую ситуацию («для нашего рынка труда люди никто»; «не намерен терпеть хамство, независимо от заработка..., то есть не потерплю нечеловеческое отношение»; «скорее, естественный отбор происходит, потому что рынок труда огромный») и требуют защиты.

Такая защита истолкована лицами старшего возраста через принципы потребительской (социальной) логики. Она выражена как культурный симбиоз в том смысле, что люди требуют послаблений и поддержки (льгот, пособий, гарантий и прочего), основанием для доступа к которым выступают либо их прошлые заслуги («отдали государству свое здоровье, молодость»), либо достигнутый статус опекаемого класса (пожилкой, бюджетник, «простой народ»). Одновременно эти требования переходят из разряда минимальных к более радикальному варианту беспредельного потребления: услуг и благ все время не хватает, их требуется все больше и больше. Пассивное поведение почти полностью противопоставляется созидательным действиям, например таким, как развитие квалификации, стремление к обучению и всестороннему развитию личности («бесполезно все»; «ничего не мотивирует»; «в этом государстве никак»; «тяжело в таком возрасте переквалифицироваться»; «куда мне еще развиваться... меня все устраивает»).

В условиях несправедливого повышения пенсионного возраста («государство пытается не платить пенсию») происходит усиление риторики эйджизма («если много лет, то кто старого

захочет брать?»); «как-то уже по-другому по-смаивают на людей такого возраста»; «особенно последнее время на возрасте стали такой акцент делать»). Нагнетание негативного восприятия возраста используется в качестве способа надавить на власть («должна быть установлена социальная защита возрастных»; «государство должно предоставить какую-то работу, чтобы человек не умер с голоду»; «на бирже труда мне все-таки должны что-то предоставить и не обижать») и заставить признать ее, то есть закрепить проблему занятости пожилых. В итоге, ситуация будет развиваться по спирали: в скором времени мы увидим новое предложение «дешевых» социальных программ помощи и усиление пассивности значительной части пожилых лиц («текущая работа... вызывает у меня чувство пассивности ..., может, если бы ее не было, я была бы вынуждена себя более активно вести»; «...если бы я нашла работу своей мечты, мне не захотелось бы с ней расставаться, даже совсем старушкой с палочкой»; «я бы и сейчас могла претендовать на инвалидность, ну не хотят и не хотят ... нет такого, чтобы ходить и биться лбом»).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бурдьё П. Начала (пер. с франц.). М.: Socio-Logos, 1994. <http://bourdieu.name/content/socialnoe-prostranstvo-i-simvolicheskaja-vlast>
2. Бурдьё П. Практический смысл (пер. с франц.). СПб.: Алетейя, 2001.
3. Григорьева И.А. Вниз по лестнице возраста и гендера // Женщина в рос. общ-ве. 2018. № 1 (86). С. 5–18. <https://doi.org/10.21064/WinRS.2018.1.1>
4. Григорьева И.А., Сизова И.Л., Видясова Л.А. и др. Старения больше не будет. СПб.: Астерион, 2018.
5. Григорьева И.А., Квасова О.С. Недовольство населения пенсионной реформой: гендерный аспект // Журн. социологии и социальной антропол. 2019. Т. 22. № 4. С. 39–58. <https://doi.org/10.31119/jssa.2019.22.4.2>
6. Здравомыслов А.Г., Ядов В.А. Человек и его работа в СССР и после: Учеб. пособие для вузов. М.: Аспект Пресс, 2003.
7. Зеликова Ю.А. Стареющая Европа: демография, политика, социология. СПб.: НОРМА, 2014.
8. Котликофф Л., Бернс С. Пенсионная система перед бурей: то, что нужно знать каждому о финансовом будущем своей страны. М.: Альпина Бизнес Букс, 2005.
9. Кузин С.И. Старение населения: социально-экономический аспект // Вестн. ГУУ. 2018. № 3. <https://cyberleninka.ru/article/n/starenie-naseleniya-sotsialno-ekonomicheskij-aspekt>
10. Мазин А.Л. Конкурентоспособность участников трудовых отношений // Современная конкуренция. 2013. № 5. С. 117–128.
11. Паспорт федерального проекта «Старшее поколение». Минтруд России. 2019. <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/3>
12. Рогозин Д.М. Либерализация старения, или труд, знания и здоровье в старшем возрасте // Социол. журн. 2012. № 4. С. 62–93.
13. Сенокосова О.В. Использование труда пенсионеров в условиях цифровой экономики России // Междунар. журн. гуманитарных и естественных наук. 2018. № 7. С. 223–225.
14. Синявская О.В. Российская пенсионная система в контексте демографических вызовов и ограничений // Эконом. журн. ВШЭ. 2017. Т. 21. № 4. С. 562–563.
15. Сониная Ю.В., Колосницына М.Г. Пенсионеры на российском рынке труда: тенденции экономической активности людей пенсионного возраста // Демограф. обозрение. 2015. № 2. С. 37–53.
16. Страус А., Корбин Дж. Основы качественного исследования: обоснованная теория, процедуры и техники (пер. с англ.). М.: Эдиториал УРСС, 2001.
17. Федеральный закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий» от 03.10.2018 № 350-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_308156
18. Федотова В.Г. Европейский «третий путь» и его символическое значение для России и других стран // Социол. обозрение. 2002. Т. 2. № 1. С. 3–17.
19. Хаустов Д.С. Теорема Томаса: жизнь одной идеи // Идеи и Идеалы. 2014. Т. 2. № 3. С. 38–45.
20. Хиггс П., Джиллеард К., Ян Рис Джонс. Эгоистичное поколение: исследование концепции // Социология власти. 2014. № 3. С. 10–30.
21. Цифровая экономика Российской Федерации. Указ Правительства Российской Федерации от 28.07.2017 г. <http://static.government.ru/media/files/9gFM4FHj4PsB79I5v7yLVuPgu4bvR7M0.pdf>
22. Die Grundrente kommt / Faktenpapier Grundrente. Bundesministerium fuer Arbeits und Soziales. 2020. https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Thema-Rente/was-ist-die-grundrente.pdf?__blob=publicationFile&v=1
23. Europäische Beschäftigungsstrategie — Beschäftigungspolitische Leitlinien / Europäische Kommission, 2017. <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=101&intPagelId=3427&langId=de>
24. Giddens A. The Third Way: the Renewal of Social Democracy. Cambridge: Polity Press, 1998.
25. Grigoryeva I., Vidiasova L., Dmitrieva A., Sergejeva O. Elderly Population in Modern Russia. Between work, education and health. Cham, Switzerland: Springer Verlag, 2019.
26. Korpi W., Palme J. The paradox of redistribution and strategies of equality: Welfare state institutions, in equality, and poverty in Western countries // Amer. Sociological Rev. 1998. № 63. P. 661–687.
27. Sidorenko A. Demographic transition and «demographic security» in post-Soviet countries // Populat. Econom. 2019. Vol. 3. № 3. P. 1–22. <https://doi.org/10.3897/popecon.3.e47236>
28. Swift H.J., Abrams D., Lamont R. et al. The risks of ageism model: How ageism and negative attitudes toward age can be a barrier to active aging // Social Iss. Policy Rev. 2017. Vol. 11. № 1. P. 195–231.
29. United Nations, 2002, Report of the Second World Assembly on Ageing, Madrid, 8–12 April, New York, NY: United Nations
30. Walsh K., Scharf T., Keating N. Social exclusion of older persons: a scoping review and conceptual framework // Europ. J. Ageing. 2017. № 14. P. 1–18.

Поступила в редакцию 17.07.2020

После доработки 16.08.2020

Принята к публикации 25.08.2020

I. L. Sizova, N. S. Orlova

**SYMBOLIC STRUGGLE FOR POLICY IMPLEMENTATION OF «ACTIVE AGING»
IN THE RUSSIAN SOCIAL AND LABOR SPHERE**

Saint-Petersburg State University, 1/3 Smolny str., St. Petersburg 191124, e-mail: sizovai@mail.ru

The article examines the social processes accompanying implementation of the policy «active aging» in the Russian social and labor spheres. The basic concepts of «active aging» are briefly introduced and possible social mechanisms of its application are discussed in the first section of the article. Special importance is given to the analysis of social rights which form the basis for different models of the development of public welfare and the population's quality of life. In the second section, author's version of studying the perception and assessment structures by the population of the implemented reforms of the State are proposed on the basis of the paradigm of constructivism in the social sciences and the theory of symbolic power by P. Bourdieu. In the third section the results of an empirical analysis of a set of semi-structured interviews with the main subjects of the social and labor spheres and the texts of citizens' appeals to government bodies are presented. In conclusion, the symbolic struggle around the perception of the «active aging» policy in Russia is interpreted. The authors conclude that a new surge in social assistance programs for the elderly and an increase in passivity in their work behavior are expected.

Key words: *aging, elderly workers, social law, labor market, public employment, active aging, symbolic power*

*Н. М. Залуцкая^{1,2}, Н. А. Гомзякова¹, Д. М. Сарайкин¹,
Н. И. Ананьева^{1,3}, Н. Г. Незнанов^{1,2}*

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ НОРМАЛЬНОЕ КОГНИТИВНОЕ СТАРЕНИЕ?

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, e-mail: nzalutskaya@yandex.ru; ² Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Университетская наб., 7–9

При помощи Адденбрукской когнитивной шкалы (АСЕ-III), теста Струпа (ТС), Шкалы памяти Векслера (WMS) и Батареи лобной дисфункции (FAB) нами были обследованы 44 респондента практически здоровой «возрастной нормы» 52–95 лет. В зависимости от возраста выборка была разделена на две группы — в 1-ю вошли лица младше 65 лет (64 года включительно), 2-ю составили испытуемые старше 65 лет. Статистически достоверные различия результатов обследования респондентов двух групп посредством АСЕ-III обнаружены по показателю *память* и общему баллу методики, при этом по мере увеличения возраста снижался уровень показателей когнитивного функционирования, измеренных посредством АСЕ-III. Результаты сравнения данных обследования при помощи ТС свидетельствуют о снижении темпа работы в условиях нагрузки и ослаблении гибкости организации мыслительной деятельности и концентрации внимания, а также о повышенной интерференции у лиц старшей возрастной группы, обследованной нами. Корреляционный анализ данных ТС и возраста обследованных показал, что с возрастом происходит снижение когнитивного контроля над обработкой информации, нарастают интерферирующие воздействия, снижается точность и темп деятельности, а сама деятельность становится более ригидной. Результаты корреляционного анализа показателей WMS и возраста продемонстрировали снижение уровня психического контроля над деятельностью, ухудшение памяти в зрительной модальности, нарастание снижения оперативной памяти по мере его увеличения. По мере старения у обследованных здоровых испытуемых обнаружено ухудшение лобных (регуляторных) функций, оцененных при помощи FAB.

Ключевые слова: нормальное старение, когнитивные функции, память, Адденбрукская когнитивная шкала, тест Струпа, Шкала памяти Векслера, Батарея лобной дисфункции

На протяжении всей истории человечества старение считалось периодом прогрессирующего физического, когнитивного и психосоциального упадка, однако в последние годы появляется все больше данных, бросающих вызов этому чисто

дефицитарному взгляду на процессы, ассоциированные с возрастной эволюцией человека. Это обусловлено многомерностью и широкой вариативностью связанных с возрастом нейрональных и нейропсихологических изменений, которые порождают жаркие споры о принципиальной возможности разграничения нормального и патологического характера возрастной трансформации когнитивных функций. Однако, несмотря на существующие сложности, есть доказательства предсказуемых и воспроизводимых изменений в процессах познания, которые происходят в результате нормального старения [29, 34].

Исследования ментальных функций позволили выделить две широкие когнитивные области, характер изменений показателей которых в процессе старения демонстрирует разнонаправленные тенденции [19, 30]. Познавательные функции, основывающиеся на «базальных» когнитивных операциях («подвижный (флюидный) интеллект», по J. L. Horn и соавт. [25]), обнаруживают возрастное ухудшение, что является прямым отражением негативных эффектов биологического старения ЦНС. Стабильность или улучшение в пожилом возрасте показателей «кристаллизованного интеллекта» [25], как следствие познавательной обработки информации, которая произошла в прошлом (как правило в форме приобретенных знаний), противодействует биологическому разрушению [23, 33]. Подвижный интеллект тесно связан с исполнительными функциями и когнитивным контролем, позволяет индивиду выстраивать программу деятельности в соответствии с целью, обеспечивает возможность решения задач вне диапазона имеющегося опыта. Среди этих функций особое системообразующее значение имеет рабочая память. При возрастном ослаблении флюидного интеллекта, кристаллизованный интеллект берёт на себя компенсирующую функцию (посредством

мнемотехник, профессиональных навыков и т. п.) [16, 27].

Вместе с тем, скорость протекания процессов нормального когнитивного старения обнаруживает выраженную индивидуальную вариабельность, обусловленную большим количеством факторов [28]. Целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи возраста и показателей познавательных функций у лиц здоровой возрастной нормы, а также сравнительная оценка когнитивного функционирования респондентов, разделенных на группы в соответствии с принципами, положенными в основу классификации болезни Альцгеймера, БА (младше и старше 65 лет).

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись возраст старше 50 лет, добровольное согласие на участие в обследовании; отсутствие жалоб на выраженную забывчивость или рассеянность; оценка по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE [22]) выше 27 баллов; отсутствие клинических признаков деменции согласно Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale, CDR [32]); сохранность социально-бытовой автономии; отсутствие нужды в помощи и уходе со стороны; отсутствие признаков нейродегенеративного либо васкулярного процесса на МРТ. Критериями исключения были наличие признаков текущего психического расстройства, эпилепсии, перенесенных психозов, грубой очаговой неврологической симптоматики, тяжелых соматических, онкологических и иммунных заболеваний, нейроинфекций. В исследование не включали лиц, придерживающихся любой диеты, имеющих особые пищевые пристрастия (вегетарианцы), а также лиц, применяющих биологически активные добавки или средства лечебного (спортивного) питания. Всем участникам исследования была проведена диагностическая МРТ головного мозга. Сканирование проводили на МРТ-сканере «AtlasExelart Vantage XGV» («Toshiba», Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Использовали стандартную 8-канальную катушку для головы. Были использованы методики морфометрического анализа, базирующиеся на полученных результатах МРТ, которые включают линейные измерения и шкальную оценку атрофических изменений различной локализации [1].

При оценке когнитивной сферы использовали следующие экспериментально-психологические

методы: Адденбрукскую когнитивную шкалу (ACE-III) [24], тест Струпа (Stroop Test) [36], Шкалу памяти Векслера (WMS) [39]. Для проверки комплекса лобных (регуляторных) функций применяли Батарейку лобных тестов (FAB) [21]. Выбор нами Адденбрукской когнитивной шкалы (ACE-III), как краткой батареи тестов, применяющейся для диагностики деменции и определения ее типа, в особенности БА и лобно-височных вариантов тяжелых когнитивных нарушений, объясняется ее высокой чувствительностью к возрастным изменениям в норме и патологии и возможностью описания степени сохранности основных когнитивных функций в количественных показателях. Данная методика позволяет оценить состояние памяти, внимания, речи, речевой активности и зрительно-пространственных функций.

Методика Струпа была выбрана нами как нейрорепсихологический тест, позволяющий установить степень ригидности/гибкости когнитивного контроля, а также исследовать нейродинамические показатели деятельности. Тест предоставляет возможность определить уровень перцептивной интерференции, качество переработки информации, настойчивость при решении задач в условиях нагрузки и конфликта словесно-речевых и сенсорно-перцептивных функций, прояснить соотношение автоматизированных и произвольных операций. При выборе данной методики мы руководствовались тем, что её показатели ранее продемонстрировали достоверные корреляции с данными некоторых тестов на интеллект, например прогрессивных матриц Равена [26], Теппинг-теста, ряда методик для исследования мнестической деятельности [6], а также с некоторыми характеристиками мотивационной деятельности [38] и др. Таким образом, можно сказать, что такая лежащая в основе методики характеристика, как степень психического (когнитивного) контроля, является общей базой для частных когнитивных операций и её изучение в этой связи представляется нам важным. Мы учли также и некоторые известные рекомендации [18], касающиеся использования теста Струпа в диагностике именно ранних стадий БА в связи с его способностью определять качество исполнительного функционирования как одного из важных элементов, страдающих при этой болезни.

Батарейка лобной дисфункции широко применяется в скрининге деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть когда чувствительность MMSE может быть недостаточной [35]. Данная

методика включает шесть субтестов, проверяющих функционирование регуляторных функций, в частности процесса обобщения в мышлении, посредством нахождения категориальных сходств между понятиями, фонетическую речевую активность, динамический праксис, понимание сложных инструкций и возможность смены стереотипа при изменении задания и отсутствие хватательного рефлекса. Шкала памяти Векслера позволяет количественно оценить отдельные мнестические функции и разные модальности памяти (долговременную память, память на текущие события, психический контроль, словесно-логическую память, зрительную, кратковременную и оперативную, ассоциативную) и, таким образом, представляет собой универсальный инструмент. Интерпретацию отдельных субтестов можно производить по «сырым баллам». Корригированный по возрасту первичный результат может быть переведен в оценки, соответствующие баллам *IQ*-показателя или эквивалентному интеллекту показателю памяти.

Нами были проанализированы анамнестические данные, проведено клиническое обследование лиц, вошедших в исследование, выполнена скрининговая оценка когнитивных функций посредством Краткой шкалы оценки психического статуса, произведена оценка данных МРТ. В соответствии с вышеуказанными критериями, в исследование были включены 44 респондента 52–95 лет, средний возраст испытуемых составил 70,34±8,3 года, 11 из них были мужчины и 33 — женщины. На момент обследования 20 респондентов продолжали трудовую деятельность, 62% респондентов выборки имели высшее образование.

В зависимости от возраста выборка была разделена на две группы — в 1-ю вошли лица до 65 лет (64 года включительно), 2-ю составили испытуемые старше 65 лет. При делении на группы мы применили возрастной принцип, использующийся в МКБ-10 [15] при классификации БА. В основу такого подхода нами была положена гипотеза, что у здоровых испытуемых вышеуказанных возрастных групп могут быть обнаружены нарушения ментальной сферы, представляющие дифференциально-диагностические трудности в отношении мягкого когнитивного снижения при пресенильном (с ранним началом) и сенильном (с поздним началом) варианте БА. В соответствии с выбранным нами подходом, в 1-ю группу вошли 10, во 2-ю — 34 респондента.

Нами были поставлены две исследовательские задачи: 1) выявить взаимосвязь возраста и состояния когнитивной сферы у здоровых респондентов; 2) сравнить состояние когнитивной сферы в выделенных возрастных группах.

Для статистической обработки полученных данных ввиду отсутствия нормальности распределения ряда показателей по критерию Шапиро—Уилка применён непараметрический критерий *U* Манна—Уитни и непараметрический корреляционный анализ *R* Спирмена. В случае нормальности распределения и равенства дисперсий некоторых показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Применяли пакет SPSS 20.0.

Результаты и обсуждение

Лица, вошедшие в сравниваемые нами группы, были обследованы при помощи Адденбрукской когнитивной шкалы (АСЕ-III). Результаты сравнения средних показателей у респондентов по всем субшкалам и общему баллу методики АСЕ-III представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, статистически достоверные различия результатов обследования у респондентов двух групп посредством АСЕ-III обнаружены по показателю *память* и общему баллу методики. Центральные тенденции этих показателей оказались достоверно более высокими в группе респондентов младше 65 лет, что позволяет говорить о большей сохранности кратковременной и долговременной слухоречевой памяти и более высоком уровне когнитивного функционирования у респондентов более

Результаты сравнительной оценки данных обследования у двух групп респондентов по Адденбрукской когнитивной шкале

Показатель АСЕ-III	Медиана и межквартильный разброс, <i>me</i> (IQR)		<i>p</i>
	1-я группа, <i>n</i> =10	2-я группа, <i>n</i> =34	
Общий балл	96 (7,5)	89 (11,5)	0,002
Память	26 (4,5)	22 (7,75)	0,008
Внимание	18 (0)	18 (1)	0,249
Вербальная беглость	12,5 (2,5)	11 (3)	0,121
Речь	26 (0,25)	25 (3)	0,660
Зрительно-пространственная ориентация	15,5 (1)	14,5 (3)	0,186

Примечание. Здесь и в табл. 2–5, 7: полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения *p*.

Таблица 2

**Результаты сравнения центральных тенденций показателей
у лиц сравниваемых групп по тесту Струпа**

Показатель	Медиана и межквартильный разброс, <i>me</i> (IQR)		<i>p</i>
	1-я группа, <i>n</i> =10	2-я группа, <i>n</i> =34	
Время выполнения 1-й таблицы, с	51,5 (11,25)	55 (15,5)	0,286
Время выполнения 2-й таблицы, с	71,5 (23)	84,5 (55,5)	0,090
Время выполнения 3-й таблицы, с	125 (25,25)	155 (74)	0,010
Число ошибок в 1-й таблице	0 (1)	0 (0,25)	0,793
Число ошибок во 2-й таблице	0,5 (3)	3,5 (5)	0,018
Число ошибок в 3-й таблице	2 (4)	5 (7,75)	0,015
Коэффициент интерференции	46,5 (23,75)	68 (66,5)	0,019
Коэффициент вербальности	1,49 (0,38)	1,43 (0,42)	0,516

Таблица 3

**Результаты корреляционного анализа возраста и показателей
в общей выборке по Адденбрукской когнитивной шкале**

Показатель ACE-III	<i>R</i> Спирмена	<i>p</i>
Общий показатель	-0,592	0,000
Память	-0,416	0,005
Внимание	-0,163	0,291
Вербальная беглость	-0,421	0,004
Речь	-0,447	0,002
Зрительно-пространственная ориентация	-0,413	0,005

молодой возрастной группы. Показатели внимания, зрительно-пространственной ориентации и речи в двух сравниваемых группах значимо не различались, однако можно констатировать тенденцию к их ослаблению в группе лиц старше 65 лет.

Для изучения степени ригидности/гибкости когнитивного контроля и исследования нейродинамических показателей деятельности, лица обеих групп были обследованы при помощи теста Струпа. Результаты сравнения средних показателей данного теста у респондентов представлены в табл. 2.

При анализе данных табл. 2 обнаружены статистически достоверные различия между результатами обследования у респондентов сравниваемых групп по четырем показателям теста Струпа, а именно: *время выполнения 3-й таблицы и число ошибок во 2-й таблице, число ошибок в 3-й таблице и коэффициент интерференции*. В группе респондентов старше 65 лет эти параметры оказались достоверно более высокими.

Таким образом, можно констатировать тот факт, что респонденты 2-й группы тратили больше времени на выполнение именно тех таблиц, которые требуют большего когнитивного контроля, и допускали в них больше ошибок. Это позволяет сделать вывод о снижении темпа работы в условиях нагрузки и ослаблении гибкости организации мыслительной деятельности и концентрации внимания, а также о повышенной интерференции у лиц старшей возрастной группы.

Помимо сравнения данных групп, был проведен корреляционный анализ возраста со всеми показателями когнитивных функций на всей выборке для изучения их качественной возрастной специфики. Корреляционный анализ возраста и данных обследования при помощи методики ACE-III в общей выборке, результаты которого представлены в табл. 3, установил наличие нескольких достоверных корреляций.

Как следует из данных табл. 3, все показатели методики ACE-III обнаружили статистически до-

стоверные отрицательные корреляции с возрастом, за исключением показателя *внимание*. Это позволяет сделать вывод о том, что с возрастом снижаются показатели когнитивного функционирования, и наоборот.

Корреляционный анализ возраста и данных обследования при помощи теста Струпа в общей выборке, результаты которого представлены в табл. 4., обнаружил ряд достоверных зависимостей.

Как следует из данных табл. 4, все показатели теста Струпа имеют статистически достоверные положительные корреляции с возрастом, за исключением показателей *число ошибок в 1-й таблице* и *коэффициент вербальности*. Это позволяет сделать вывод о том, что с возрастом у здоровых респондентов ухудшается когнитивный контроль над обработкой информации, нарастают интерферирующие воздействия, снижается точность и темп деятельности, а сама деятельность становится более ригидной, и наоборот. Отсутствие же корреляций возраста и показателя теста Струпа *число ошибок в 1-й таблице* явилось ожидаемым, по-

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа возраста и показателей в общей выборке по тесту Струпа

Показатель	R Спирмена	<i>p</i>
Время выполнения 1-й таблицы	0,475	0,001
Время выполнения 2-й таблицы	0,570	0,000
Время выполнения 3-й таблицы	0,628	0,000
Число ошибок в 1-й таблице	-0,30	0,847
Число ошибок во 2-й таблице	0,447	0,002
Число ошибок в 3-й таблице	0,485	0,001
Коэффициент интерференции	0,412	0,005
Коэффициент вербальности	0,280	0,066

сколько содержит в себе простой текст без интерферирующих воздействий и не требует напряжения когнитивного контроля.

Нами было проведено сравнение медиан данных обследования у респондентов обеих групп при помощи Батарей лобной дисфункции, которое не выявило статистически достоверных отличий в сравниваемых группах.

Сравнение средних показателей Шкалы памяти Векслера в двух группах респондентов, результаты которого представлены в табл. 5, 6, не обнаружило статистически достоверных отличий по всем субтестам, за исключением запоминания сложных парных ассоциаций.

Простые парные ассоциации данного субтеста имеют конкретно-смысловые связи между словами, что в меньшей степени требует волевых усилий для запоминания, а последующее название одного

слова из пары благодаря ассоциации обеспечивает воспроизведение второго слова. В сложных парах нет смысловой связи между словами, что затрудняет запоминание, но при волевом усилии возможно образование ассоциаций для запоминания несвязного материала, что также широко используется в мнемотехниках.

Следует отметить, что подавляющее число респондентов (65 %) из группы старше 65 лет имели высшее образование, что, как показывают исследования БА, является благоприятным фактором, способным в некоторой степени компенсировать возникающие нарушения ассоциативной памяти.

Результаты корреляционного анализа возраста и показателей в общей выборке по Шкале памяти Векслера представлены в табл. 7.

При анализе данных табл. 7 обнаружены статистически достоверные отрицательные взаимосвязи показателя возраста с тремя параметрами Шкалы памяти Векслера: *психический контроль*, *объем оперативной памяти* и *зрительная ретенция*. Это означает, что у здоровых респондентов с возрастом снижается уровень психического контроля над деятельностью, ухудшается память зрительной модальности и оперативная память, и наоборот.

Исследование взаимосвязи возраста и итогового показателя по Батарее лобной дисфункции показало наличие статистически достоверной отрицательной корреляции ($r = -0,521$, $p = 0,001$). Таким образом, с возрастом у обследованных здоровых отмечали снижение лобных (регуляторных) функций.

Таблица 5

Результаты сравнения медианы и межквартильного разброса показателей у респондентов сравниваемых групп по Шкале памяти Векслера

Субтест методики	Медиана и межквартильный разброс, <i>me</i> (IQR)		<i>p</i>
	1-я группа, <i>n</i> =10	2-я группа, <i>n</i> =34	
I. Личные и общественные данные	6 (0)	6 (0)	0,786
II. Ориентировка	5 (0)	5 (0)	0,786
III. Психический контроль	6 (3)	5 (2)	0,303
V. Цифры	11 (2)	11 (3,5)	0,333
Va. Объем кратковременной памяти (прямой порядок воспроизведения цифр)	6 (0,5)	6 (1,5)	0,857
Vб. Объем оперативной памяти (обратный порядок воспроизведения цифр)	5 (1,5)	5 (1)	0,397
VII. Парные ассоциации (ассоциативная память)	14 (3)	15 (5)	0,070
VIIa. Парные ассоциации простые	9 (0,5)	9 (1)	0,740
VIIб. Парные ассоциации сложные	6 (2,5)	5 (0,5)	0,035

Таблица 6

**Результаты сравнения средних показателей
у респондентов обеих групп по Шкале памяти Векслера**

Субтест методики	Среднее и стандартная ошибка среднего		p
	1-я группа, n=10	2-я группа, n=34	
IV. Логическая память	9,78±0,997	9,42±0,559	0,768
VI. Зрительная ретенция	8,11±0,920	7,30±0,572	0,504
Эквивалентный интеллекту показатель памяти	115±5,278	121±2,661	0,283

Таблица 7

**Результаты корреляционного анализа возраста
и показателей в общей выборке
по Шкале памяти Векслера**

Параметр	R Спирмена	p
Личные и общественные данные	-0,074	0,641
Ориентировка	0,056	0,727
Психический контроль	-0,331	0,032
Логическая память	-0,107	0,498
Цифры	-0,205	0,193
Объём кратковременной памяти (прямой порядок воспроизведения цифр)	0,092	0,561
Объём оперативной памяти (обратный порядок воспроизведения цифр)	-0,326	0,035
Зрительная ретенция	-0,310	0,046
Парные ассоциации (ассоциативная память)	0,182	0,249
Парные ассоциации простые	-0,102	0,522
Парные ассоциации сложные	0,268	0,087
Эквивалентный интеллекту показатель памяти	0,124	0,436

Нарушения памяти считают широко распространенным феноменом, достоверно ассоциированным со старением [20]. Изменение скорости психических процессов [37, 40], уменьшение легкости усвоения новой программы действий, удержания новых инструкций и способности применения их на практике [31] признаны характерными чертами «нормального когнитивного старения», или возрастной когнитивной нормы. Вместе с тем, в последние годы наблюдается изменение взгляда на старение как на неуклонное снижение не только уровня отдельных психических процессов, но и психического функционирования в целом [7]. Нормальное старение рассматривается как длительный, многокомпонентный, противоречивый процесс, который может расцениваться как продолжение онтогенеза, поскольку и в этом периоде жизни могут развиваться новые способы регуляции и адаптации [34].

Трудности разграничения нормальных возрастных изменений познавательных функций и ранних проявлений заболеваний, протекающих с формированием тяжелых когнитивных нарушений, проблемы дифференциации нормального и патологического старения [2], в частности в отношении квалификации так называемых легких форм психических расстройств — «мягкого когнитивного снижения», привлекают все больше внимания как к качественному, так и к количественному анализу результатов нейропсихологического исследования [10].

Мы поставили своей задачей исследовать взаимосвязь возраста и состояния познавательных функций у здоровых респондентов старше 50 лет и сравнить показатели когнитивного функционирования в двух возрастных группах — до 64 лет включительно и 65 лет и старше. Разработанные нами критерии включения—исключения, в соответствии с которыми проводили набор респондентов в исследование, имели своей целью сделать выборку более однородной. При делении на группы мы применили возрастной принцип, использующийся в МКБ-10 [15] при классификации БА. В основу такого подхода нами была положена гипотеза, что у здоровых лиц вышеуказанных возрастных групп могут быть обнаружены нарушения когнитивной сферы, представляющие дифференциально-диагностические трудности в отношении мягкого когнитивного снижения при пресенильном (с ранним началом) и сенильном (с поздним началом) варианте БА.

В двух сравниваемых нами экспериментальных группах здоровых респондентов, соответствующих по критерию возраста группам БА с ранним и поздним началом, отличия заключаются в ослаблении функции памяти, снижении динамических характеристик деятельности (в том числе, как показывает клинико-психологический анализ, и функциональной природы) и нарастании неточностей зрительно-пространственной ориентации у респондентов старше 65 лет. Выявленный у них более низкий показатель ассоциативной памяти говорит о возможном незначительном ухудшении в старшей группе респондентов способности к усвоению новой информации и повышению ригидности мыслительных процессов. При этом не было обнаружено признаков мнестико-интеллектуального

снижения, характерных для больных БА того же возраста даже с инициальной стадией (затруднения в определении временных соотношений, неполное воспроизведение фактов, нарушение аналитико-синтетических операций, лёгкие дисфазические нарушения и т. д.).

Обобщая же полученные результаты по всей выборке в целом, можно отметить две наиболее важные тенденции нормального когнитивного старения, выявленные нами у обследованных лиц: модально неспецифическое снижение показателей мнестической сферы и ухудшение общего психического контроля когнитивной деятельности. Именно эти тенденции обуславливают меньшую успешность респондентов более старшей возрастной группы при выполнении использованных в данной работе экспериментально-психологических методик и приводят к снижению общего уровня когнитивного функционирования. Данные результаты подтверждают уже известные закономерности. Так, говоря о выявленном нами снижении памяти как одного из двух важных факторов ухудшения состояния всей когнитивной сферы, можно вспомнить работы И. М. Сеченова [11] о том, что именно память является «краеугольным камнем психического развития». Он понимал память как сквозной организующий интегрирующий феномен, охватывающий всё функционирование человека, и именно поэтому называл её сложной обобщённой деятельностью.

Классическая патопсихология [4] рассматривает нарушения памяти как один из наиболее частых симптомов при различных заболеваниях головного мозга и подчеркивает их высокую функциональную значимость. Познавательные процессы базируются на процессе памяти, часто во многом с ней отождествляются. Память имеет отношение к организации всего нашего прижизненного опыта. Сами обследованные респонденты также в беседе чаще всего подчеркивали важность состояния именно мнестической сферы, сохранность которой ассоциировалась у них с понятием нормы и возможность нарушения которой вызывала наибольшие опасения. Таким образом, именно состояние памяти в существенной мере определяет общий уровень всей психической и, в том числе, когнитивной деятельности.

Выявленное, например, в настоящем исследовании возрастное снижение зрительно-пространственной ориентации у обследованных нами респондентов легко объясняется ухудшением основных показателей памяти. Это находило

свое отражение еще в работах А. С. Шмарьяна [14], который рассматривал схожий механизм снижения пространственного гнозиса у больных с корсаковоподобным амнестическим синдромом, и С. Г. Жислина [3], который при описании старческого слабоумия связывал нарушения памяти с общими нарушениями выработанных дифференцировок. Таким образом, можно констатировать, что «нормальное когнитивное старение» во многом определяется состоянием мнестической сферы, как и нарушение мыслительной деятельности у лиц, имеющих клинические признаки когнитивного снижения. При этом у обследованных здоровых респондентов мы чаще видели такие нарушения, как снижение объёма оперативной памяти, негрубые нарушения динамического и мотивационного компонентов, функциональные ошибки, и не встречали явлений, например, парафазии, контаминации или конфабуляции, в большей степени характерных для больных с органическими поражениями головного мозга.

Стоит учитывать, что уровень образования оказывает влияние на динамику снижения когнитивных функций. В исследовании А. В. Титаренко и соавт. [12] было установлено, что динамическое снижение когнитивных функций начинается в 55–59 лет, но становится более выраженным у лиц 70 лет и старше, а регресс функции памяти ускорен у участников с низким уровнем образования. В нашей выборке у 62% респондентов было высшее образование и лишь 11% имели среднее образование. Как отмечалось выше, у обследованных нами здоровых респондентов с возрастом обнаруживалось снижение объёма оперативной памяти. Это согласуется с данными D. Alley и соавт. [17], которые продемонстрировали связь высшего образования с замедленным снижением общего когнитивного статуса, но в то же время отмечали ускоренное снижение непосредственного и отсроченного воспроизведения в группе лиц с высоким уровнем образования по сравнению с участниками с начальным образованием. Таким образом, высокий уровень образования не обеспечивает сохранность объёма кратковременной памяти.

Обращает на себя внимание и второй фактор — выявленное при помощи Батареи лобной дисфункции возрастное снижение общего психического контроля когнитивной деятельности, вероятно, связанного и с ослаблением функции памяти. Данное положение соответствует, например, показанной в работах Л. В. Петренко [9] связи нарушений памяти и изменения структуры познавательных

процессов у больных с локальными органическими поражениями лобных долей. Е. Д. Хомская [13] также отмечает, что организация произвольной любой психической деятельности может страдать вследствие заинтересованности лобных отделов мозга. О возрастных изменениях этого контроля у здоровых респондентов говорят и данные применённой нами методики Струпа: с возрастом у испытуемых снижался и темп деятельности, а также её точность, повышалась ригидность когнитивной переработки, отмечалось усиление конфликта словесно-речевых (вербальных) и сенсорно-перцептивных стимулов, на преодоление которого респонденты более старшего возраста затрачивали больше сил и времени при снижении эффективности. При этом показатель вербальности значимо не изменялся с возрастом, то есть автоматизация познавательных функций у обследованных здоровых испытуемых значимо не изменялась. Можем предположить, что именно отмечаемое увеличение ригидности нашло своё отражение и в снижении беглости при выполнении методик. В этой связи можно привести данные А. Р. Лурия [8] и Н. К. Киященко [5] о повышении чувствительности к побочным воздействиям при корсаковском синдроме. Таким образом, здесь также можно выделить некие общие закономерности, косвенно характерные для «нормального когнитивного старения» и для изменений когнитивной деятельности в рамках различных органических патологий.

Заключение

Таким образом, нормальный процесс старения связан с ухудшением некоторых когнитивных способностей, таких как скорость обработки данных и определенных типов памяти, беглости речи, зрительно-пространственных и регуляторных функций. Ухудшается когнитивный контроль над обработкой информации, нарастают интерферирующие воздействия, снижается точность и темп деятельности, а сама деятельность становится более ригидной и трудно переключаемой, но при этом не изменяется автоматизация познавательных функций. С возрастом незначительно ухудшается зрительная память и снижается объём оперативной памяти, поскольку запоминание данных видов информации требует дополнительных усилий, в целом снижается способность к запоминанию сложно организованного материала. Но эти изменения при здоровом старении не приводят к ухудшению функционирования и самообслуживания. Высокий

уровень образования модифицирует когнитивное снижение и может способствовать благоприятному протеканию процесса нормального когнитивного старения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ананьева Н.И., Андреев Е.В., Саломатина Т.А. и др. МР-морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний // Лучевая диагностика и тер. 2019. Т. 10. № 2. С. 46–54.
2. Балашова Е.Ю. Пространственный фактор в процессах памяти при нормальном и патологическом старении // Вестн. МГУ. 1995. Т. 14. № 2. С. 71–74.
3. Жислин С.Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов. М., 1956.
4. Зейгарник Б.В. Патопсихология. М., 1986.
5. Киященко Н.К. Нарушения памяти при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1973.
6. Колга В.А. Дифференциально-психологическое исследование когнитивного стиля и обучаемости: Дис. канд. психол. наук. Л.: ЛГУ, 1976.
7. Корсакова Н.К., Рощина И.Ф. Нейропсихологический подход к исследованию нормального и патологического старения // Неврол., нейропсихиатр., психосом. 2009. № 3–4. С. 4–8.
8. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1962.
9. Петренко Л.В. Нарушение высших форм памяти. М., 1976.
10. Рощина И.Ф. Исследование нормального и патологического старения (нейропсихологический подход) // Мед. психол. в России (электрон. науч. журн.). 2015. Т. 2. № 31. С. 8 [электронный ресурс, URL: <http://mprj.ru>].
11. Сеченов И.М. Элементы мысли. Л.: Лениздат, 2014.
12. Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В. и др. Динамика когнитивных функций при старении и их связь с уровнем образования // Неврол., нейропсихиатр., психосом. 2018. № 4. С. 46–51.
13. Хомская Е.Д. Нейропсихология: Учеб. (4-е изд.). СПб.: Питер, 2010.
14. Шмарьян А.С. Мозговая патология и психиатрия. Опухоли головного мозга и учение о локализации психических расстройств. М.: Медгиз, 1949.
15. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: МКБ-10 / УСД-10: Клинические описания и указания по диагностике (ВОЗ, пер. на рус. яз. под ред. Ю.Л. Нуллера и др.). СПб.: Оверлайд, 1994.
16. Психология: биографический библиографический словарь / Под ред. Н. Шихии др. СПб.: Евразия, 1999.
17. Alley D., Suthers K., Crimmins E. Education and cognitive decline in older Americans: results from the AHEAD sample // Res. Aging. 2007. Vol. 29. № 1. P. 73–94.
18. Balota D.A., Hutchison K.A., Spieler D.H. Predicting conversion to dementia of the Alzheimer's type in a healthy control sample: the power of errors in Stroop color naming // Psychol. Aging. 2010. Vol. 25. №1. P. 208–218.
19. Baltes P.B. Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline // Developmental Psychol. 1987. Vol. 23 № 5. P. 611–626.
20. Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal ageing? // Australian & New Zealand J. Psychiat. 2001. Vol. 35. P. 768–75.

21. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside // *Neurology*. 2000. Vol. 55. № 11. P. 1621–1626.
22. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* 1975. Vol. 12. P. 189–198.
23. Hartshorne J.K., Germine L.T. When does cognitive functioning peak? The asynchronous rise and fall of different cognitive abilities across the life span // *Psychol. Sci.* 2015. Vol. 26. № 4. P. 433–443.
24. Hodges J.R., Larner A.J. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE // In: A.J. Larner (eds). *Cognitive Screening Instruments*. Cham: Springer, 2017. P. 109–137.
25. Horn J.L., Cattell R.B. Age difference in fluid and crystallized intelligence // *Acta Psychol.* 1967. Vol. 26. P. 107–129.
26. Jensen A.R., Rohwer W.D. The Stroop color-word test: A review // *Acta Psychol.* 1966. Vol. 25. P. 36–93.
27. Kirchner W.K. Age differences in short-term retention of rapidly changing information // *J. exp. Psychol.* 1958. Vol. 55. № 4. P. 352–358.
28. Krishnamurthi R.V., Moran A.E., Feigin V.L. et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20–64 Years in 1990–2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study // *Neuroepidemiology*. 2015. Vol. 45. № 3. P. 190–202.
29. Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press, 2012.
30. Mayr U. Normales kognitives Altern // In: H.O. Karnath, P. Thier (eds). *Neuropsychologie*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006. P. 667–677.
31. Miquel S., Champ C., Day J. et al. Poor cognitive ageing: Vulnerabilities, mechanisms and the impact of nutritional interventions // *Ageing Res. Rev.* 2018. P. 40–55.
32. Morris J.C., McKeel D.W., Storandt M. et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging // *Neurology*. 1991. Vol. 41. P. 469–478.
33. Salthouse T.A. What and when of cognitive aging // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2004. Vol. 13. №4. P. 140–144.
34. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines // *Ann. Rev. Psychol.* 2012. Vol. 63. P. 201–226.
35. Slachevsky A., Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 7. P. 1104–1107.
36. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions // *J. exp. Psychol.* 1935. Vol. 18. P. 643–662.
37. Spieler D.H., Balota D.A., Faust M.E. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type // *J. exp. Psychol.: Human Perception and Performance*. 1996. Vol. 22. № 2. P. 461–479.
38. Wardell D.M., Royce J.R. Toward a multi-factor theory of styles and their relationship to cognition and affect // *J. Personal.* 1978. Vol. 46. № 3. P. 474–505.
39. Wechsler D. *The Wechsler Memory Scale-Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
40. West R., Alain C. Age-related decline in inhibitory control contributes to the increased Stroop effect observed in older adults // *Psychophysiology*. 2000. Vol. 37. № 2. P. 179.

Поступила в редакцию 18.06.2020

После доработки 18.06.2020

Принята к публикации 28.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1060–1068

N. M. Zalutskaya^{1,2}, N. A. Gomzyakova¹, D. M. Saraykin¹,
N. I. Ananyeva^{1,3}, N. G. Neznanov^{1,2}

WHAT IS NORMAL COGNITIVE AGING?

¹ V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 3 Behterev str., St. Petersburg 192019, e-mail: nzalutskaya@yandex.ru; ² I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022; ³ Saint-Petersburg State University, 7–9 Univesitetskaya nab., St. Petersburg 199034

Using the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-III), the Stroop Test (ST), the Wechsler Memory Scale (WMS), and the Frontal Assessment Battery (FAB), we examined 44 respondents of an almost healthy «age norm» from 52 to 95 years old. Depending on age, the sample was divided into 2 groups, the first group included people under the age of 65 years (64 years old inclusive), the second group consisted of subjects over 65 years old. Statistically significant differences in the results of the survey of respondents of the two groups by the ACE-III were found in *Memory* and Total score indicators, while the level of cognitive functioning measured by the ACE-III decreased with age. The results of comparing the survey data using the Stroop Test indicate a decrease in the pace of work under load conditions and a weakening in the flexibility of organization of mental activity and concentration of attention, as well as increased interference in individuals of a more age group examined by us. Correlation analysis of the Stroop test data and the age of the examined showed cognitive control over information processing decreases, interfering influences increase, accuracy and pace of activity decrease, and the activity itself becomes more rigid as age increases. The results of the correlation analysis of the indicators of the WMS and age demonstrated a decrease in the level of mental control over activity, a deterioration of memory in the visual modality, and a progressive working memory reduction as age increases. With the growth of age, a decrease in frontal (executive) functions of healthy subjects, evaluated by the FAB, was found.

Key words: normal aging, cognitive functions, memory, Addenbrooke's cognitive scale, Stroop test, Wechsler Memory Scale, Frontal Assessment Battery

В. С. Мякотных, А. П. Сиденкова

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ

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

В последние годы активно изучаются процессы взаимоотношений микробной флоры ЖКТ, в основном кишечной микробиоты, с состоянием различных структур головного мозга, ответственных за когнитивное функционирование. Особое внимание уделяется трансформации кишечной микробиоты при старении и на фоне таких возраст-ассоциированных патологий, как болезни Альцгеймера и Паркинсона. Представленный в статье материал на основе обзора научной литературы последних лет освещает основные моменты взаимодействия кишечной микробиоты и ЦНС в условиях нормы, возрастной динамики и при патологии. Рассматриваются вопросы участия кишечной микрофлоры в патогенезе когнитивных расстройств и возможности применения лекарственных средств на основе пробиотиков в комплексной терапии нейродегенеративных заболеваний у лиц пожилого возраста. Обозначена авторская позиция в плане необходимости дальнейшего изучения проблемы с учетом её геронтологической значимости и возможных нарушений со стороны ЖКТ при использовании лекарственных препаратов для лечения деменции.

Ключевые слова: старение, когнитивные функции, деменция, кишечная микробиота, взаимоотношения

В процессе старения происходит снижение функциональной активности многих органов и систем, и сопоставление ряда составляющих меняющейся с возрастом работоспособности организма представляет сегодня особый научный интерес. Это относится и к проблеме зависимости между патологическими возраст-ассоциированными процессами, происходящими в структурах головного мозга и образованиях кишечника человека, в частности к изменениям известной оси микробиота—кишечник—мозг [9], происходящим в процессе старения. Известно, что проблемы с нарушениями функционирования кишечника и в целом желудочно-кишечного, пищеварительного тракта у лиц пожилого и старческого возраста могут со-

провождаться эмоциональными, поведенческими расстройствами, а свойственные старению тревоги, депрессии, когнитивный дефицит — нарушениями в пищевом поведении и расстройствами вегетативной регуляции пищеварительного тракта со стороны ЦНС. В этой связи представляется совершенно очевидным, что кишечник и мозг могут взаимодействовать друг с другом через ряд образований нервной системы и/или через химические вещества, которые проходят гематоэнцефалический барьер. Блуждающий нерв соединяет нервные клетки кишечника с нейронами головного мозга, а кишечная флора способна синтезировать и высвобождать целый ряд нейромодуляторов и нейротрансмиттеров. Это глутамат, короткоцепочные жирные кислоты — *Short-chain fatty acids (SCFA)*, биогенные амины, серотонин, дофамин, гистамин, а также метаболиты аминокислот, такие как гомоцистеин, ГАМК, триптофан, которые через лимфатическую и сосудистую системы могут контролировать активность центральных нейронов. Оказалось также, что кишечные бактерии чувствительны к информации, передаваемой головным мозгом через нейротрансмиттеры [56]. В связи с этим у клиницистов, занимающихся проблемами гериатрической невро- и психопатологии, возникают некоторые вопросы, основные из которых сводятся к следующему.

• В подавляющем большинстве публикаций рассматриваются взаимоотношения кишечной микробиоты и функционирования мозговых структур. При этом упускаются из виду известные клинические проявления психоневрологического круга, возникающие преимущественно у пожилых лиц с проблемами со стороны желудка, ротовой полости, дёсен и зубов, где также присутствует разнообразная микрофлора.

• Большинство исследований посвящено возможной связи формирования болезни Альцгеймера

(БА) с происходящими изменениями в составе микробиоты, но при этом незначительно число сообщений о взаимоотношениях кишечной микробиоты с иными возраст-ассоциированными церебральными патологическими процессами.

• При том, что терапевтическое воздействие на микробиоту кишечника может определенным образом повлиять на формирование деменции и даже оказаться весьма полезным в профилактике БА, остается незначительным число конкретных рекомендаций в этом направлении.

Представленные вопросы заставили нас вновь обратиться к данной теме и попытаться хотя бы частично ответить на них, исходя из имеющихся в научной литературе сведений и собственного видения проблемы.

Как известно, состав кишечной микробиоты формируется в течение 1–3 лет после рождения и может изменяться в результате приема пищи, стресса, лечения антибиотиками и просто старения. Основные представители микробиоты у взрослого человека — это *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, далее по распространенности следует *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Faecalibacterium* [15], хотя имеются индивидуальные вариации разных представителей микробного содержимого кишечника. С возрастом снижается видовое разнообразие микробиоты и меняется соотношение ряда её составляющих. Так, например, у пожилых начинают доминировать *Bacteroidetes* — грамотрицательные анаэробные, преимущественно непатогенные бактерии, в то время как в молодом возрасте преобладают *Firmicutes* — грамположительные бактерии, включающие патогенные организмы. Вместе с тем, в пожилом и старческом возрасте индивидуальные особенности микробиоты кишечника проявляются сильнее, чем в молодом возрасте. Количество *Firmicutes* у пожилых может варьировать в пределах 7–94 % от общего микробного содержимого, *Bacteroidetes* — 3–92 %, а *Proteobacteria* — достигать 23 % [27]. У большинства пожилых отчетливо меняется представительство разных кластеров рода *Clostridium* — грамположительных, облигатно анаэробных бактерий, способных продуцировать эндоспоры. К 90–100-летнему возрасту увеличивается количество бактерий рода *Roseburia* семейства *Lachnospiraceae* и *Escherichia coli* при уменьшении общего количества таких представителей микробного сообщества, как *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Butyricimonas*, *Coprococcus*, *Megamonas*, *Mitsuokella*, *Sutterella*, *Akkermansia*. Происходящие изменения в значи-

тельной степени связаны не только со старением, а с такими патологиями, как сахарный диабет, ожирение, синдром раздраженного кишечника и др. [13, 27].

Также по мере старения количественно снижаются *Bifidobacteria* и, наоборот, увеличивается представительство *Enterobacteria* (*Escherichia coli*) [6]. Но, пожалуй, наиболее негативным является уменьшение с возрастом числа бактерий с противовоспалительными свойствами, таких как *Faecalibacterium prauznitzii* [15, 35]. Эти микроорганизмы относятся к уже упомянутому типу *Firmicutes* из рода *Faecalibacterium*, семейства *Ruminococcaceae*, порядка *Clostridiales*, класса *Clostridia*. Имеются сообщения о том, что у пожилых людей уменьшается в количественном отношении «хорошая» флора, представленная в основном молочнокислыми микроорганизмами, при увеличении числа бактерий гнилостной группы. Это способствует повышению количества выделяемых микробами эндотоксинов, в результате чего нарушается функциональная деятельность кишечника. Данная ситуация может быть связана также с понижением способности стареющего организма справляться со стрессорными факторами [7, 17], что сопровождается постепенной активацией воспаления. Воспаление же, связанное со старением, изменяет взаимодействие иммунной системы кишечника и микробиоты, влияя на состав последней [11, 40].

В экспериментах на мышах было показано, что измененная кишечная микробиота, полученная от пациентов с БА, может вызывать активацию воспаления *NLRP3*, или криопирин, в кишечном тракте подопытных животных. Этот цитозольный белок, как известно, является основным компонентом одноименного типа инфламмосом (*NLRP3*) и участвует в активации каспаз 1 и 5, а затем в формировании зрелой активной формы *IL-1 β* и *IL-18*. Лигандами задействованных в этих процессах рецепторов являются бактериальная и вирусная РНК, и, в конечном счете, происходит выброс воспалительных факторов [54]. Показано, что поглощение и циркуляция данных воспалительных факторов через кишечный тракт может еще больше усугубить воспаление в нервных тканях и активацию микроглии [60]. В связи с этим рядом авторов подчеркивается связь возрастзависимого когнитивного снижения с провоспалительными свойствами микробиоты кишечника [21, 38, 55].

Также определена связь уровня серотонина с несколькими группами бактерий в кишечнике у лиц, страдающих БА, а также уровня ней-

ротрофического фактора (*BDNF*) с состоянием микрофлоры кишечника [9]. ЖКТ содержит наибольшую часть серотонина организма, и в механизмах, контролируемых метаболизм полученного из кишечника серотонина, решающую роль играет микробиота. Оказалось, что спорообразующие бактерии микробиоты способствуют биосинтезу серотонина из энтерохромаффинных, то есть энтерохроматинных, клеток толстой кишки, которые поставляют серотонин в слизистую оболочку, просвет и циркулирующие тромбоциты. Повышение концентрации ряда микробных метаболитов также увеличивает содержание серотонина в толстой кишке и крови. Упомянутые факторы подчеркивают ключевую роль микробиоты в регулировании фундаментальных биологических процессов, связанных с серотонином, в том числе с развитием депрессий, свойственных пожилому и старческому возрасту [67]. С другой стороны, по нашему мнению, остается вероятность обратной, «зеркальной» зависимости негативной возрастной динамики микробиоты кишечника от уже пострадавших структур головного мозга, приведших к формированию деменции, депрессивных расстройств и дисфункции центральных вегетативных образований, принимающих участие в регулировании работы ЖКТ.

Но микробиота кишечника продуцирует ряд веществ, являющихся медиаторами не только физиологических функций, но и патологических реакций. Такими свойствами обладают короткоцепочные жирные кислоты (*SCFA*), серотонин, липополисахариды и ряд других [7, 9]. Но жирные кислоты — это, по существу, энергетический запас организма. И есть даже данные о том, что несколько повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов у лиц пожилого и старческого возраста способствует сохранению интеллекта и высокой продолжительности жизни [14], а сниженный уровень, по нашим данным, негативно влияет на прогноз восстановления нарушенных в результате острой цереброваскулярной патологии функций. Но при возрастной деформации микробиоты кишечника нарушается не только поглощение питательных веществ из пищи, продукция микробных метаболитов, но и страдает регулирование системного иммунного ответа и обеспечение колонизационной резистентности [27]. Значительное количество молекул амилоида, синтезированных микробиотой стареющего человека, закономерно увеличивает доступность данного амилоида, в том числе в ЦНС. Причем амилоиды микробиоты, такие как *curli*, бета-амилоиды *Aβ-42* и другие,

способны активировать Толл-подобные рецепторы (*TLR*), которые распознают консервативные структуры микроорганизмов, активируют клеточный иммунный ответ, и, таким образом, могут участвовать в провоспалительных реакциях [42]. Микробные амилоиды и липополисахариды являются активаторами воспалительных реакций, индуцируя высвобождение соответствующих цитокинов и активируя белки комплемента по так называемому альтернативному пути [2, 12, 32]. В результате изменяется проницаемость стенки сосудов и генерируются свободные радикалы, что, в свою очередь, ещё более стимулирует процессы образования амилоида.

На сегодняшний день существует даже определение кишечника и его микробиоты в качестве «второго мозга», оказывающего несомненное влияние на поведение человека [9, 34]. Отсюда закономерно возникает предположение о том, что процессы возрастной инволюции микробиоты могут способствовать процессам нейродегенерации. В зрелом возрасте микрофлора кишечника достаточно стабильна, а в ЦНС постоянно происходят процессы миелинизации и синаптического прунинга — процесса разрушения и создания соединений между нейронами. В дальнейшем, при старении организма хроническая прогрессирующая провоспалительная реакция может нарушать баланс кишечной микробиоты. Эти изменения сопровождаются нарушениями иммунной системы, повышенным окислительным стрессом, что также способствует уменьшению массы мозга, ослаблению когнитивных способностей и накоплению амилоидных бляшек, которое классически сопровождается различными видами деменции, в том числе БА. Более того, микробиота кишечника контролирует созревание и функционирование микроглии в ЦНС. Так, было показано, что у стерильных (*Germ-free* — *GF*), лишённых микробиоты мышей имеются глобальные дефекты в клеточных структурах микроглии с изменением числа клеток и нарушениями их созревания [17, 33, 61].

Рассматривается влияние микрофлоры кишечника на *BDNF*, который отвечает за развитие и поддержание жизнедеятельности нейронов и количество которого снижено в гиппокампе и мозговой коре у безмикробных мышей. Это сопровождается повышением их тревожности и прогрессирующей когнитивной дисфункцией [41], аналогично пациентам с БА например. Предполагается участие в этом феномене β -*N*-метиламино-*L*-аланина — нейротоксина, обнару-

женного в головном мозге пациентов с БА и способного взаимодействовать с *NMDA*-рецепторами и глутамат-5-рецепторами, а также формировать оксидативный стресс в ЦНС. Но молекула этого нейротоксина продуцируется *Cyanobacteria*, которые, хотя и в небольшом количестве, имеются в составе кишечной микробиоты. Отсюда возникает гипотеза о стимулирующем влиянии заболеваний или неправильного питания на рост *Cyanobacteria* и, как следствие, на увеличение продукции β -*N*-метиламино-*L*-аланина при инициации нейродегенеративных процессов [24].

Возможно также, что эти бактерии способны продуцировать амилоид, проникающий через кишечную стенку и гематоэнцефалический барьер. При этом запускается процесс активации *NF- κ B* (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) — белкового комплекса, контролирующего транскрипцию ДНК, продукцию цитокинов и выживание клеток. В данных условиях нарушается регуляция провоспалительных свойств молекул группы микроРНК-34а, экспрессия вызывающих рецепторов *TREM-2* на миелоидных клетках и происходит угнетение фагоцитоза. В итоге, инициируется накопление бета-амилоида ($A\beta$) в структурах головного мозга. В эксперименте на мышах *APPSP1*, имеющих мутацию в гене предшественника человеческого амилоида, было показано, что у безмикробных грызунов $A\beta$ -амилоид накапливался в головном мозгу в значительно меньшей степени по сравнению с *APPSP1* мышами, которые выращивались в обычных условиях при сохранении микрофлоры ЖКТ. Пересадка микробиоты от таких мышей безмикробным грызунам увеличивала накопление $A\beta$ [43].

Доказательства ассоциации микробиоты кишечника и патогенеза БА приведены в недавно опубликованной обзорной статье D.-O. Seo и соавт. [59]. Авторы последовательно рассматривают вероятность воздействия разных факторов на патогенез данного варианта деменции, используя как человеческую модель, так и лабораторных животных. В числе прочих методов сравнительного анализа проводился специфический микробный анализ ДНК с использованием ПЦР в реальном времени (*Real-time PCR*, *qPCR*) при исследовании фекальных мазков. Проводилось также секвенирование гена 16S рРНК — одного из трёх основных типов рРНК, образующих основу рибосом прокариот, с использованием фекальных образцов и бактериальной популяции головного

мозга пациентов с БА. В итоге высказано предположение о том, что нездоровое, измененное по нескольким факторам (генетический дисбиоз, диета, стресс, возраст и другие) микробное сообщество кишечника может индуцировать периферическую воспалительную реакцию, которая в свою очередь приводит к измененной нейровоспалительной реакции в ЦНС. При этом на протяжении десятилетий разные факторы могут нарушать проницаемость кишечника и гематоэнцефалического барьера, что ускоряет поступление циркулирующих воспалительных патогенов в мозг, приводя к чрезмерной активации микроглии. Генетические факторы риска, связанные с регуляцией АД, также могут способствовать формированию болезнетворной микробиоты. Об этом может свидетельствовать то, что наличие аллелей аполипопротеина *E4* (*ApoE4*) сопровождается снижением числа благоприятных для хозяина бактериальных сообществ. Возможно, существует двунаправленная связь между микробиотой кишечника и патогенезом БА, хотя, с другой стороны, на сегодняшний день менее изучены факты влияния БА на состав микробиоты кишечника.

Исследования этиологии БА и иных нейродегенеративных патологических процессов показывают также, что не только кишечный, но и оральный, назальный, желудочный дисбактериоз, формирующийся при старении, может привести к системному воспалительному ответу и повлиять на иммунный ответ микроглии мозга. Этому способствует тот факт, что с возрастом патологическая проницаемость слизистой оболочки кишечника и гематоэнцефалического барьера начинает увеличиваться по законам «порочного круга». Вполне вероятно поэтому, что конвергенция воспалительной реакции кишечника, наряду со старением и неправильным питанием у пожилых людей, способствует патогенезу БА и иных нейродегенеративных заболеваний [56]. Возможно, что формированию данного порочного круга способствует и нередко сопровождающий старение стресс [7]. На это указывает, в частности, тот факт, что у пациентов, страдающих стресс-индуцированной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки при обсемененности *Helicobacter pylori*, было продемонстрировано массивное высвобождение медиаторов воспаления, и при этом плазменные уровни β -амилоидных пептидов 1–40 и 1–42 значительно повышались именно у пациентов с БА, инфицированных *Helicobacter pylori*. Кроме того, фильтрат *Helicobacter pylori* индуцировал гиперфосфорилирование специфичного для БА тау-белка акти-

вацией гликоген-3 β синтазы (ГСК 3), участвующих в патогенезе и прогрессировании БА, сахарного диабета, ожирения и других заболеваний [31, 56]. А постстрессорное нейровоспаление, в свою очередь, оказалось тесно связанным с теми изменениями, которые происходят в составе микробиоты кишечника и ЖКТ в целом [17, 29].

Получены сведения о том, что функциональные микробные амилоидные белки, продуцируемые в кишечнике, могут скреплять агрегацию А β и стимулировать врожденную иммунную систему для усиления патогенного ответа на нейрональные амилоиды. Обнаружено даже структурное сходство между волокнами наиболее изученного бактериального амилоидного белка *curlI* и нейрональными амилоидами. Оказалось, что не только кишечная микрофлора, но и оральный возбудитель *Streptococcus mutans*, выступающий в роли одного из патогенетических факторов пародонтита, может производить амилоидный продукт [37]. Получается, что почти все люди, страдающие пародонтитом, — потенциальные пациенты с патологией амилоидного круга, в том числе с БА. Но это совершенно не укладывается в сравнительную статистику данного стоматологического заболевания, выявляемого у большинства представителей пожилого и старческого возраста, и той же БА, диагностируемой на порядки реже. Тем не менее, имеются сведения о том, что *Porphyromonas gingivalis* — граммотрицательная анаэробная бактерия, вызывающая пародонтит, все же участвует в патогенезе БА [48], а *TNF- α* (какексин) — многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, и антитела против пародонтита в плазме могут являться биомаркерами этого варианта деменции [39]. Авторы этой публикации утверждают, что концентрация гингипаинов (*Gingipains*) — протеаз, секретируемых *Porphyromonas gingivalis*, в головном мозге пациентов с БА достаточно высока, и накопление тау-белка в данной ситуации стимулируется, тогда как накопление А β , наоборот, подавляется ингибитором гингипаинов. Бактерии пародонтита связаны с патогенетическими факторами БА через микробные токсины, воспалительные вещества и сывороточные антитела, а хроническое воспаление, развиваемое этими бактериями, является предрасполагающим фактором для формирования БА.

В другом сравнительном исследовании у 39 пациентов с БА и у 39 здоровых проводили определение состава микробиоты слюнных желез и анализ

генотипа *ApoE4*, который, как известно, ускоряет нейродегенерацию и старение кровеносных сосудов [1]. У пациентов с БА выявлено достоверно меньшее богатство и разнообразие микробиоты слюны, чем у здоровых лиц. В слюне больных БА значительно увеличивалось обилие *Moraxella*, *Leptothrix* и *Spirochaetales*, а у лиц с обнаруженным *ApoE4* снижалось содержание *Actinobacteria* и *Actinomycetales* [47]. Авторы утверждают, что полиморфизм *ApoE4* является сильным фактором риска БА и что бактериальная флора ротовой полости существенно отличается у пациентов с так называемой спорадической БА и у лиц, положительных по *ApoE4*.

Интересные результаты получены при исследовании микробиоты кишечника у пациентов с другой отчетливо возраст-ассоциированной патологией — болезнью Паркинсона (БП), в клинической картине которой в большинстве случаев отмечаются не только моторные расстройства, но и признаки нарастающей деменции. Показаны достоверные отличия между микрофлорой кишечника здоровых людей и лиц, страдающих БП. При БП обнаружено снижение представительства в стуле пациентов бактериальной флоры типа *Bacteroidetes* и рода *Prevotella*, и это сопровождалось снижением содержания короткоцепочечных жирных кислот (*SCFA*). Но так как эти жирные кислоты участвуют в метаболизме энтероцитов, то нарушение их баланса приводит к изменениям, связанным с повышением проницаемости стенки кишечника, что и обнаруживается у пациентов с БП [64]. Оказалось также, что микробиота с микроорганизмами, полученными от пациентов с БП, в эксперименте способствует развитию двигательной дисфункции у лабораторных животных, а качественные и количественные изменения микробиоты кишечника при БП коррелируют с продолжительностью данного заболевания [57, 58]. Более того, показана корреляция состояния кишечной микрофлоры и стадии БП, и в этом плане особое значение имеют такие бактерии, как *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae* и *Bacteroidaceae* [65].

Имеются данные о том, что более половины (54,8 %) микроорганизмов кишечника у пациентов с БП имеет ассоциации с теми или иными проявлениями заболевания [16]. В ходе исследований отечественных авторов выявлена взаимосвязь таких клинических характеристик БП, как форма заболевания, стадия, тяжесть моторных и немоторных проявлений и родовой состав микробиоты кишечника больных [3]. Возможна, конечно, и об-

ратная зависимость микробной палитры кишечника от клинических проявлений БП, при которой моторные, вегетативные, поведенческие, личностные расстройства могут спровоцировать изменение характера питания пациента, в том числе для облегчения своего состояния. Это, в свою очередь, может приводить не только и не столько к изменению представительства тех или иных бактерий в микробиоте кишечника, но к изменению содержания метаболитов бактерий. Такая зависимость выявлена и при БА, и при иных формах деменции [59], и здесь видятся перспективы дальнейших исследований возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний.

Российскими учеными при секвенировании генов бактериальной рибосомальной РНК 16S при БП также обнаружено снижение содержания бактерий *Dorea*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium* и повышение содержания *Christensenella*, *Catabacter*, *Lactobacillus*, *Oscillospira*, *Bifidobacterium*. Такой аномальный состав микробиоты, по мнению авторов, может запускать нейровоспаление, которое ведёт к агрегации α -синуклеина и образованию телец Леви в мозговых структурах [10]. Полученные результаты открывают возможность использования патогномичных изменений в микробиоте кишечника в качестве некоего диагностического маркера нейродегенерации, хотя, конечно же, необходимы дальнейшие исследования.

С высказанными предположениями перекликаются полученные данные о том, что изменения в системе родовспоможения, в моделях питания, физической активности и циркадианных ритмах могут влиять на микробиоту, провоцируя её аномальное формирование [8, 18, 63]. С другой стороны, именно аномальная микробиота или её микробные метаболиты могут участвовать в механизмах нейродегенерации посредством стимуляции образования амилоида белками человека и/или усиления воспалительных реакций на эндогенные нейрональные амилоиды [5, 36, 52]. И тогда вполне возможно, что вмешательства в микробиоту с помощью, например, использования пробиотических добавок, усиления физической активности, нормализации циркадианных ритмов могут предотвратить или даже обратить вспять нейродегенеративный патологический процесс. Данное предположение подтверждается тем, что введение *Bifidobacterium breve* A1 мышам, у которых моделировалась БА, нормализовало нарушение альтернирующего поведения в тесте Y-лабиринта и бывшее сокращение

времени задержки в тесте пассивного избегания. Это указывает на то, что назначение пробиотика в определенной степени предотвращает когнитивную дисфункцию. При этом анализ профилей генов показал, что потребление *Bifidobacterium breve* A1 подавляло гиппокампальные проявления воспалительных и иммунореактивных генов, индуцируемых A β [1].

Продемонстрировано, что функциональное и сбалансированное питание обеспечивает оптимальное циркадианное функционирование нейрооси мозг—кишечник с одновременным поддержанием мозга и микробиоты [1, 9, 63]. Эта концепция, рассматривающая микрофлору кишечника как ключевой регулятор поведения и функционирования головного мозга, представляет собой в определенной степени смену парадигмы в неврологической науке и клинической гериатрии. Отмечается, что возрастной дефицит энергетического потенциала нейронов способствует патогенезу возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний, а омолаживающие свойства мелатонина связаны с регуляцией энергетического обмена. Возможно, именно обозначенные взаимоотношения способствуют долголетию — как физическому, так и когнитивному.

Представляет особый интерес вопрос об использовании антибиотиков в терапии многих заболеваний, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, и о возможных побочных эффектах этих лекарственных препаратов, непосредственно воздействующих на кишечную микрофлору. На основе экспериментальных исследований показано, что антибиотики, изменяя микрофлору кишечника, оказывают негативное влияние на поведение и когнитивные способности [53]. В процессе месячного курса лечения крыс ампициллином выявлено не только нарушение кишечной микробиоты, но и повышение уровня кортикостероидов в сыворотке крови. При этом поведение лабораторных животных стало возбужденным, с эпизодами тревожности при ухудшении пространственной памяти. Прием ими *Lactobacillus fermentum* NS9 восстанавливал физиологические и психические нарушения, вызванные ампициллином [66].

Получены весьма интересные сведения о том, что антибактериальное воздействие на микробиоту кишечника у лабораторных мышей может вызывать патологические изменения в морфологическом строении микроглии головного мозга по типу A β -амилоидоза. Но такие изменения происходят только в мозгу самцов, а не самок мышей [30], и это свидетельствует о гендерных, гормонозави-

симых различиях взаимоотношений микробиоты кишечника и ЦНС. Можно также предположить, что изменение состава кишечной микробиоты ввиду пищевых нарушений, характерных в том числе для представителей старшего поколения, оказывает негативное воздействие на регуляцию когнитивного поведения. Обнаружено, например, что пациенты с синдромом раздраженного кишечника имеют повышенный риск развития деменции [26]. С другой стороны, вполне возможно, что в таких случаях имеет место не истинная деменция, а истощение ЦНС на фоне тревоги, депрессии, стресса, вызванных постоянно существующими проблемами с функционированием кишечника. Тогда это уже психосоматическая ситуация, требующая иных, нежели развивающееся слабоумие, терапевтических подходов.

Нельзя также все без исключения антибиотики складывать в «одну кучу», отмечая их исключительно пагубное влияние на нормальную кишечную микрофлору. Известно, например, что цефтриаксон — цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия, наоборот, обладает не только противовоспалительным, но и нейропротективным свойством, модулируя активность глутаматных транспортеров и тем самым замедляя распространение гипоксии головного мозга [46]. Возможно, этот антибиотик можно даже использовать в некоторых случаях для профилактики нейродегенеративной патологии.

Наряду с широким спектром изученных вопросов взаимоотношений микробной флоры ЖКТ и состояния ЦНС в норме и патологии, видится ряд перспектив дальнейших исследований в данном направлении. Один из ключевых вопросов, который необходимо решить, заключается в том, являются ли связанные с пожилым и старческим возрастом изменения в микробиоте кишечника непосредственной причиной формирования когнитивного дефицита при БА, БП или иных церебральных патологических процессах. Несомненно, при исследовании оси микробиота—кишечник—мозг трудно учитывать многочисленные противоречивые факторы, такие, например, как диета, сопутствующие заболевания, использование лекарственных препаратов, возрастзависимые нарушения циркадианных ритмов, уровень образованности испытуемых и т. д. Всё это представляется очень сложным при существующем отсутствии четко определенных методологических стандартов и видимой трансляционной ценности исследований на животных, преимущественно грызунах, при переносе результатов

этих исследований на человеческую популяцию [50]. Но эту проблему все же необходимо решать.

Другим ключевым направлением может быть изучение возможностей терапии когнитивных расстройств с помощью воздействия на микробиоту, меняющую свои свойства в процессе старения и на фоне множества возраст-ассоциированных заболеваний. Когнитивный дефицит определяется очень многими факторами, и даже такой распространенный вариант формирующегося слабоумия, как БА, представляет собой сложный, многофакторный процесс с вовлечением различных систем головного мозга и организма в целом. Это, в свою очередь, подразумевает, что успешная терапия должна быть направлена сразу против нескольких нейропатологических мишеней. В этом плане воспаление нервной ткани (neuroinflammation) сегодня рассматривается в качестве детерминанты в нейропатологическом процессе БА, тем самым подчеркивая роль кишечной микробиоты в контроле развития головного мозга и формировании нейродегенеративных заболеваний.

Иммунная система является потенциальным ключевым медиатором взаимодействия микробиоты и ЦНС, и всё больше данных указывает на роль микробиоты в созревании и активации микроглии мозга и периферических иммунных клеток. Для клиницистов в терапевтической перспективе видится важность разработки стратегий сохранения здоровой микробиоты в качестве весьма ценного подхода к профилактике возникновения и нарастания когнитивных расстройств [25, 62]. Видимо, на это сейчас должны быть направлены дальнейшие усилия в изучении представленной проблемы. Но это не значит, что даже абсолютная нормализация микробиоты с помощью использования целого ряда биодобавок, воздействия на циркадианные ритмы, оптимизации физических, эмоциональных нагрузок и так далее сможет стать альтернативой иным, используемым сегодня классическим методам лечения когнитивных патологий.

С другой стороны, целенаправленное воздействие на микробиоту всех отделов пищеварительного тракта оказывается весьма существенным дополнением к уже известным и разрабатываемым методам терапевтического воздействия на ряд патологий ЦНС, связанных с процессами нейродегенерации, нейровоспаления. Ещё в 2013 г. Национальный институт психического здоровья США инициировал программу исследования механизмов взаимодействия микробиоты и головного мозга для создания новых средств лечения психических рас-

стройств [17]. В 2016 г. был опубликован список проектов направленного воздействия на микробиоту человека с целью увеличения продолжительности жизни при сохранении психического и физического здоровья и международных компаний, осуществляющих эти проекты [51]. В 2017 г. научному сообществу был представлен новый термин «магриноз» (magrioz), обозначающий оригинальную концепцию связи микробиоты с БП и БА через протеинопатию и нейровоспаление. Данная концепция указывает на то, что участие кишечных бактерий, производящих амилоидные белки, может увеличить производство α -синуклеина в кишечнике, который, в свою очередь, в неправильной конформации может способствовать формированию белковых агрегатов в головном мозге, приводящих к нейродегенеративному повреждению. Это в определенной степени поддерживает известное предположение о том, что БП начинается в кишечнике, а затем «перебирается» по блуждающему нерву в мозг, где и разрушает дофаминергические нейроны черной субстанции [22, 23]. Данная гипотеза в дальнейшем была подтверждена тем, что усеченная ваготомия и дефицит α -синуклеина в кишечнике предотвращали распространение α -синуклеинопатии от кишечника к головному мозгу и связанные с этим распространением нейродегенерацию и поведенческий дефицит [44].

Известные исследования японских авторов определили терапевтический потенциал *Bifidobacterium breve* A1 в предотвращении когнитивных нарушений на мышинной модели БА и у пожилых пациентов с легкими когнитивными нарушениями в процессе 12-недельного лечения. Когнитивные функции оценивали в динамике с помощью японской версии Repeatable Battery для оценки нейропсихологического статуса (RBANS) и MMSE. Объективно зафиксировано значительное увеличение показателей тестирования при сравнении с группой плацебо при полном отсутствии побочных эффектов используемого лечения [45].

Некоторые клинические исследования показали, что добавление пробиотиков на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* улучшало когнитивные, сенсорные и эмоциональные функции у пациентов с БА. Более того, некоторые растительные продукты, в частности диетические полифенолы, оказались способными восстанавливать дисбактериоз и быть эффективными в противодействии начальному формированию БА, причем независимо от активности данных полифенолов

в отношении свободных радикалов или усиления реакции клеточного стресса [49]. В то же время, получены данные о том, что когнитивные и биохимические показатели у пациентов с тяжелой формой БА нечувствительны к пробиотическим добавкам вне зависимости от их состава и дозировки. Следовательно, тяжесть заболевания определяет результативность такого лечения [19]. В других исследованиях показано, что 12-недельное лечение БА пробиотиками положительно влияет на когнитивную функцию и некоторые метаболические состояния у пациентов, но практически не влияет на целый ряд показателей окислительного стресса, воспаления, на уровень глюкозы, липидные профили [20].

Отдельно, в особенности в связи с тем, что ожирение и метаболический синдром увеличивают риск развития деменции [4], рассматриваются вопросы диеты. При этом считается, что увеличенное количество жиров в рационе через спровоцированный ими дисбактериоз кишечника может быть источником воспаления, потенциально способствующего усилению нейровоспаления. Но в масштабном сравнительном исследовании на животных эти факты не подтвердились. В процессе использования обогащенной жирами диеты было показано значительное изменение в микробиоте кишечника, но без последующего воздействия на нейровоспаление, измеряемое с помощью анализа состояния микроглии, образований коры головного мозга, гиппокампа и гипоталамуса. Также не было выявлено негативной динамики когнитивных функций. Тем не менее, некоторые авторы утверждают о необходимости дальнейших исследований в этом направлении при учете таких факторов, как продолжительность диеты, состав рациона, возраст животной модели и др. [28].

Таким образом, изучение проблемы взаимоотношений состояния ЖКТ и психических функций продолжается очень активно, и основное внимание здесь уделяется влиянию состава и полноты функционирования микробиоты кишечника на состояние когнитивной сферы. Вполне естественно, что при старении в силу многих причин формируются расстройства и со стороны пищеварительной системы, и ЦНС. Возникает ситуация, при которой происходит частичное, а иногда и полное разрушение соматического и психического благополучия. И это, конечно же, не ограничивается возрастными, патологическими изменениями со стороны кишечника и головного мозга.

В процесс свойственного человеку патологического старения, сопровождаемого целым рядом возраст-ассоциированных заболеваний, вовлекаются по существу все органы и системы. В связи с этим, проблему функционирования оси микробиота—кишечник—мозг в гериатрическом аспекте следовало бы рассматривать шире, с учетом возможных её влияний на многие органы и системы, на организм в целом и на процесс его старения. Вероятно, следовало бы сосредоточить усилия не только на влиянии особенностей питания, физической активности, циркадианных ритмов на состав микробиоты, которая, несомненно, сказывается на состоянии когнитивной сферы, но и на взаимоотношении лекарственных препаратов, традиционно используемых в лечении нейродегенеративных патологических процессов, и состава микробиоты. Это позволило бы уточнить нежелательные воздействия именно на состав микробиоты таких препаратов, как, например, обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы, широко используемые в лечении деменции. Не исключено, что при использовании данных лекарственных средств в силу их известных побочных воздействий на пищеварительную систему меняющаяся микробиота оказывает негативное влияние на функционирование ЦНС, что способствует формированию порочного круга во взаимоотношениях кишечника и мозга. Необходимо также продолжить изучение микробного состава ротовой полости, желудка в плане влияний на психические функции стареющего организма. Это позволит создать новые научные связи между стоматологией, гастроэнтерологией и психоневрологией на геронтологическом поле. И, конечно же, нельзя не согласиться с теми исследователями, которые предлагают включить в состав используемых при когнитивных расстройствах терапевтических комплексов лекарственные препараты, созданные на основе пробиотиков. Это также открывает новые перспективы в лечении и профилактике возраст-ассоциированных нарушений психических функций.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бредесен Д. Нестареющий мозг (пер. с англ.). М.: Эксмо, 2019.
2. Будчанов Ю.И. Система комплемента в иммунологических реакциях: система мононуклеарных фагоцитов в иммунологических реакциях. Тверь: Изд-во ТГМА, 2008.
3. Гапонов Д.О., Пригодина Е.В., Грудина Т.В., Дорошевич А.Е. Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. 2018. Т. 12. № 1. С. 66–72.
4. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения и метаболический синдром // Доктор Ру. Неврология. Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 14–21.
5. Коротковских Л.С. Пробиотики и антибиотики в коррекции нейродегенеративных заболеваний (обзор литературы) // Вестн. уральской мед. акад. науки. 2019. Т. 16. № 3. С. 465–478. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-4-465-478>
6. Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н. Влияние физиологического старения организма на микрофлору желудочно-кишечного тракта // Актуал. пробл. сучас. мед.: Вісн. української стоматол. акад. (Полтава). 2016. Т. 16. № 1 (53). С. 304–313.
7. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Стресс и возраст. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016.
8. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2018. № 63 (3). С. 13–18. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18>
9. Перлмуттер Д., Лоберг К. Кишечник и мозг: как кишечные бактерии исцеляют и защищают ваш мозг (пер. с англ.). М.: Манн, Иванов и Фербер, 2017.
10. Петров В.А., Салтыкова И.В., Жукова И.А. и др. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона // Бюл. exper. биол. 2016. № 162 (12). С. 700–703.
11. Попова Е.Н., Орлова А.С., Пономарев А.Б. и др. Возможности применения пробиотиков в антивозрастном аспекте (гл. 9) // В кн.: Микробиота / Под ред. Е.Л.Никонова и Е.Н.Поповой. М.: Медиа Сфера, 2019. С. 198–215.
12. Рекстина В.В., Горковский А.А., Безсонов Е.Е., Калебина Т.С. Амилоидные белки поверхности микроорганизмов: структура, свойства и значение для медицины // Вестн. РГМУ. 2016. № 1. С. 4–13.
13. Суворов А.Н. Микробиология пожилых: истоки долголетия // Природа. 2017. № 1. С. 22–29.
14. Терёшина Е.В., Плетенёва О.П., Осокина Н.Е. и др. Дислипидемия в старших возрастных группах: гендерные различия // Атеросклероз. 2013. Т. 9. № 1. С. 14–20.
15. Тренева Е.В., Булгакова С.В., Романчук П.И. и др. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты // Бюл. науки и практики. 2019. Т. 5. № 9. С. 26–52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03>
16. Тяхт А.В., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. и др. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? // Бюл. сибирской мед. 2016. Т. 15. № 5. С. 134–146. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-5-134-146>
17. Шалагинова И.Г., Мацкова Л.В., Гуницева Н.М., Ваколюк И.А. Эпигенетический механизм влияния микробиоты кишечника на развитие постстрессорного нейровоспаления // Экол. генетика. 2019. Т. 17. № 4. С. 91–102. <https://doi.org/10.17816/ecogen17491-102>
18. Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания // Поликлиника: спецвыпуск «Неврология». 2016. № 1. С. 7–13.
19. Agahi A., Hamidi G.A., Daneshvar R. et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial // Front. Neurol. 2018. № 9. P. 662–677. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00662>
20. Akbari E., Asemi Z., Daneshvar Kakhaki R. et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial // Front. Aging Neurosci. 2016. № 8. Article 256. P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
21. Bonfili L., Cecarini V., Berardi S. et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02587-2>

22. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. № 2. P. 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
23. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell. Tiss. Res.* 2004. № 318. P. 121–134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
24. Brenner S.R. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 80. № 1. P. 103. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.10.010>
25. Cerovic M., Forloni G., Balducci C. Neuroinflammation and the Gut Microbiota: Possible Alternative Therapeutic Targets to Counteract Alzheimer's Disease? // *Front. Aging Neurosci.* 2019. № 11 (284). P. 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00284>
26. Chen C.-H., Lin C.-L., Kao C.-H. Irritable Bowel Syndrome Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Nationwide Population-Based Study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 1. e0144589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144589>
27. Claesson M. J., Cusack S., O'Sullivan O. et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly // *PNAS*. 2011. Vol. 108. № 1. P. 4586–4591. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107>
28. Deshpande N.G., Saxena J., Pesaresi T.G. et al. High fat diet alters gut microbiota but not spatial working memory in early middle-aged Sprague Dawley rats // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 5. e0217553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217553>
29. Deslauriers J., Powell S., Risbrough V. Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: insights from animal models // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2017. № 14. P. 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.01.005>
30. Dodiya H.B., Kuntz T., Shaik S.M. et al. Sex-specific Effects of Microbiome Perturbations on Cerebral A β Amyloidosis and Microglia Phenotypes // *J. exp. Med.* 2019. № 216 (7). P. 1542–1560. <https://doi.org/10.1084/jem.20182386>
31. Doulberis M., Kotronis G., Gialamprinou D. et al. Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement // *Int. J. Neurosci.* 2020. № 13. P. 1–13. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1738432>
32. Elvington M., Liszewski M.K., Atkinson J.P. Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space // *Immunol. Rev.* 2016. № 1 (274). P. 9–15. <https://doi.org/10.1111/imr.12474>
33. Erny D., Hrabě de Angelis A., Jaitin D. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS // *Nat. Neurosci.* 2015. № 18 (7). P. 965–977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
34. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression // *Trends Neurosci.* 2013. № 36. P. 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
35. Fransen F., Van Beek A.A., Borghuis T. et al. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemic Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice // *Front. Immunol.* 2017. № 8. P. 1385. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01385>
36. Friedland R.P., Chapman M.R. The role of microbial amyloid in neurodegeneration // *PLoS Pathog.* 2017. № 13. e1006654. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654>
37. Friedland R.P., McMillan J.D., Kurlawala Z. What Are the Molecular Mechanisms by Which Functional Bacterial Amyloids Influence Amyloid Beta Deposition and Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders? // *Int. J. molec. Sci.* 2020. Vol. 21. № 5. P. 1652. <https://doi.org/10.3390/ijms21051652>
38. Fröhlich, E.E., Farzi A., Mayerhofer R. et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication // *Brain Behav. Immunity*. 2016. Vol. 140. № 55. P. 140–155. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.020>
39. Fujii Y., Khasnobish A., Morita H. Relationship between Alzheimer's Disease and the Human Microbiome // Chapter 9 in book: *Alzheimer's Disease*. Brisbane: Codon Publications, 2019. P. 147–158. <http://dx.doi.org/10.15586/alzheimersdisease.2019.ch9>
40. Guigoz Y., Dore J., Schiffrin E.J. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment // *Curr. Opin. clin. Nutr. Metab. Care*. 2008. № 11. P. 13–20. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282f2bfdf>
41. Gur T., Shay L., Palkar A. et al. Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring // *Brain Behav. Immunol.* 2017. № 64. P. 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.021>
42. Hansson G.K., Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 6. P. 1085–1087. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168894.43759.47>
43. Harach T., Marungruang N., Duthilleul N. et al. Reduction of A β amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota // *Sci. Rep.* 2017. № 7. 41802. <https://doi.org/10.1038/srep46856>
44. Kim S., Kwon S.-H., Kam T.-I. et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein From the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease // *Neuron*. 2019. № 103 (4). P. 627–641. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>
45. Kobayashi Y., Kuhara T., Oki M., Xiao J.Z. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Benef. Microbes*. 2019. Vol. 10. № 5. P. 511–520. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>
46. Lipski J., Wan C.K., Bai J.Z. et al. Neuroprotective potential of ceftriaxone in in vitro models of stroke // *Neuroscience*. 2007. № 146. P. 617–629. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.003>
47. Liu X.-X., Bin J., Liao X.-X. et al. Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease // *J. Alzheimer's Dis.* 2019. Vol. 72. № 2. P. 633–640. <https://doi.org/10.3233/JAD-190587>
48. Mahtaba S., Praveen B., Laviniab A. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease // *Curr. Opin. Neurol.* 2020. Vol. 33. № 2. P. 230–238. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000797>
49. Mancuso C., Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence // *Pharmacol. Res.* 2018. № 129. P. 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.009>
50. Marizzoni M., Provasi S., Cattaneo A., Frisoni G.B. Microbiota and neurodegenerative diseases // *Curr. Opin. Neurol.* 2017. Vol. 30. № 6. P. 630–638. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000496>
51. McDonald D., Grishman G., Price N.D. Personalized nutrition through big data // *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34. P. 152–154. <https://doi.org/10.1038/nbt.3476>
52. Minter M.R., Hinterleitner R., Meisel M. et al. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during postnatal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1DeltaE9 murine model of Alzheimer's disease // *Sci. Rep.* 2017. № 7. 10411. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11047-w>
53. Mohle L., Mattei D., Heimesaat M.M. et al. Ly6Chi Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis // *Cell. Reports*. 2016. Vol. 15. P. 1945–1956. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>
54. Neven B., Prieur A.M., Dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2008. № 4 (9). P. 481–489. <https://doi.org/10.1038/ncrpneu0874>
55. O'Hagan C., Li J., Marchesi J. et al. Long-term multi-species *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* dietary supplement enhances memory and changes regional brain metabolites in mid-

dle-aged rats // *Neurobiol. Learn. Memory*. 2017. Vol. 144, № 1. P. 36–47. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.05.015>

56. *Pluta R., Ulamek-Kozioł M., Januszewski S., Czuczwar S.J.* Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease // *Aging-US*. 2020. Vol. 12. № 6. P. 5539–5550. <https://doi.org/10.18632/aging.102930>

57. *Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al.* Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease // *Cell*. 2016. Vol. 167. P. 1469–1480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>

58. *Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30. № 4. P. 350–358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>

59. *Seo D.-O., Holtzman D.M.* Gut Microbiota: From the Forgotten Organ to a Potential Key Player in the Pathology of Alzheimer's Disease // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 1–10. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz262>

60. *Shen H., Guan Q., Zhang X. et al.* New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2020. № 100. 109884. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109884>

61. *Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice // *J. Physiol.* 2004. № 558 (Pt. 1). P. 263–275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

62. *Tan F.H.P., Liu G., Lau S.-Y.A. et al.* Lactobacillus probiotics improved the gut microbiota profile of a *Drosophila melanogaster* Alzheimer's disease model and alleviated neurodegeneration in the eye // *Benefic. Microb.* 2020. № 11 (1). P. 79–89. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0086>

63. *Thaiss C.A., Levy M., Korem T. et al.* Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations // *Cell*. 2016. Vol. 167. № 6. P. 1495–1510. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.003>

64. *Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U. et al.* Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. Vol. 32. P. 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2016.08.019>

65. *Vizcarra J.A., Wilson-Perez H.E., Espay A.J.* The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30. № 3. P. 296–298. <https://doi.org/10.1002/mds.26116>

66. *Wang T., Hu X., Liang S. et al.* Lactobacillus Fermentum NS9 Restores the Antibiotic Induced Physiological and Psychological Abnormalities in Rats // *Benefic. Microb.* 2015. Vol. 6. № 5. P. 707–717. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0177>

67. *Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P. et al.* Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis // *Cell*. 2015. Vol. 161. № 2. P. 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>

Поступила в редакцию 17.06.2020

После доработки 17.06.2020

Принята к публикации 03.07.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1069–1079

V. S. Myakotnykh, A. P. Sidenkova

AGE-ASSOCIATED COGNITIVE IMPAIRMENT AND INTESTINAL MICROBIOTA: STATE OF THE ISSUE AND PROSPECTS FOR FURTHER STUDY

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

In recent years, the relationship between the microbial flora of the gastrointestinal tract, mainly the intestinal microbiota, and the state of various brain structures responsible for cognitive functioning has been actively studied. Special attention is paid to the transformation of the intestinal microbiota during aging and against the background of age-associated pathologies such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. The material presented in the article, based on a review of the scientific literature of recent years, highlights the main points of interaction between the intestinal microbiota and the Central nervous system in the conditions of norm, pathology and age dynamics. The article deals with the participation of intestinal microflora in the pathogenesis of cognitive disorders and the possibility of using probiotic-based drugs in the complex therapy of neurodegenerative diseases in the elderly. The author's position is indicated in terms of the need for further study of the problem, taking into account its gerontology significance and possible disorders of the gastrointestinal tract when using medications for the treatment of dementia.

Key words: *aging, cognitive functions, dementia, intestinal microbiota, relationships*

А. О. Бурняшева, Н. А. Стефанова, Е. А. Рудницкая

НЕЙРОГЕНЕЗ В ЗРЕЛОМ ГОЛОВНОМ МОЗГЕ: ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ И РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА*

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск,
пр. Акад. Лаврентьева, 10, e-mail: ekaterina.rudnitskaia@gmail.com

Нейрогенез в головном мозге взрослого организма — один из важнейших механизмов пластичности, который проявляется увеличением числа клеток, участвующих в структурной перестройке нейрональных сетей и формированием синапсов, и способствует увеличению функциональных возможностей головного мозга. С возрастом и при развитии нейродегенеративных расстройств происходит нарушение микроокружения нейрогенной ниши, ослабление контроля и, как следствие, значительное снижение нейрогенеза, что, в свою очередь, может способствовать ухудшению когнитивных способностей и развитию деменции. Наиболее распространённой сенильной деменцией является болезнь Альцгеймера — неизлечимое заболевание нейродегенеративной природы, при котором одними из первых поражаются гиппокамп и энторинальная кора — ключевые нейрогенные ниши зрелого головного мозга, что приводит к нарушению нейрогенеза и способствует дальнейшей прогрессии дегенеративных процессов. На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе сопровождающих развитие болезни Альцгеймера изменений нейрогенеза, остаются до конца неясными и являются предметом интенсивного изучения исследователей во всём мире как потенциальная мишень для коррекции патологических изменений.

Ключевые слова: старение, болезнь Альцгеймера, нейрогенез, гиппокамп

Механизмы и регуляция нейрогенеза

Формирование структур головного мозга млекопитающих происходит в ходе процессов нейро- и глиогенеза, в результате которых образуются новые нейроны и клетки глии. Образование нейронов начинается на стадии раннего эмбрионального развития, а интенсивный нейрогенез, созревание нейронов и формирование функциональных связей продолжаются до пубертатного возраста [16, 32, 54, 57]. Глиогенез начинается на стадии позд-

го эмбриогенеза и продолжается в постнатальный период [24, 33, 63]. Впервые образование новых нейронов в гиппокампе взрослых животных было показано П. Эрикссоном и соавт. в конце 90-х гг. прошлого века [21]. На сегодняшний день количество работ, посвященных нейрогенезу в зрелом головном мозге млекопитающих, растёт лавинообразно, но до сих пор данные об этом процессе противоречивы [19, 72, 73].

Нейрогенез начинается с трансформации нейрональных стволовых клеток и состоит из стадий пролиферации, миграции и дифференцировки клеток. Заканчивается процесс нейрогенеза интеграцией зрелого нейрона в нейрональную сеть. Новообразованные нейроны, не сформировавшие функциональные синаптические связи, подвергаются апоптозу [1]. Нейрональные стволовые клетки при дифференцировке способны продуцировать нейроны, астроциты и олигодендроциты [81].

У взрослых млекопитающих образование новых нейронов происходит только в нескольких нейрогенных нишах — субвентрикулярной зоне, выстилающей боковые желудочки головного мозга, и субгранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа [16, 32, 54, 57]. Глиогенез, напротив, не ограничивается областью нейрогенных ниш и может происходить в головном мозге взрослых млекопитающих повсеместно [24, 33, 63]. При этом предшественники астроцитов сохраняют способность изменять свою клеточную судьбу вплоть до окончательного созревания — преобразование стволовых клеток в астроциты представляет собой двунаправленный процесс [39]. Эти клетки могут затем заново дифференцироваться в специализированную клетку как астроцитарного, так и нейронального ряда. Более того, в ответ на повреждение зрелые

* Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № 0259-2019-0010-С-01 и гранта РФФИ № 18-015-00320. Статья печатается в авторской редакции.

астроциты могут подвергаться дедифференцировке и перепрограммироваться в нейроны [13, 50, 62, 86, 88]. В нейрогенных нишах головного мозга некоторые нейроны образуются из астроцитов даже в нормальных условиях [13, 70]. Способность к дедифференцировке была продемонстрирована также для олигодендроцитов [31, 55, 87]. Способность глиальных клеток изменять свою программу развития в результате дедифференцировки, превращаться в нейроны и интегрироваться в уже существующие нейрональные сети с формированием функциональных синапсов рассматривается как потенциальная мишень в профилактике и лечении нейродегенеративных расстройств [30].

В регуляции нейрогенеза важную роль играет клеточное микроокружение нейрогенных ниш. В тесном контакте со стволовыми клетками находятся астроциты [17, 49]. Получение сигналов от астроцитов резко увеличивает как пролиферацию нейрональных стволовых клеток, так и их дифференцировку в нейроны. Помимо этого, астроциты могут оказывать влияние на миграцию новообразованных нейронов и формирование их синаптических связей [71]. В ответ на повреждение нервной ткани астроциты активируются и подвергаются молекулярным и морфологическим изменениям [48, 82]. Активированные астроциты ограничивают область нейродегенерации, принимают участие в коррекции повреждённого гематоэнцефалического барьера [58], способствуя таким образом быстрому восстановлению гомеостаза нейрогенной ниши, что имеет решающее значение для процесса нейрогенеза [76].

В поддержании гомеостаза ЦНС принимают участие клетки микроглии, которые представляют собой резидентные макрофаги. Микроглия имеет сильно разветвленную морфологическую структуру и динамически перемещается в паренхиме головного мозга [56]. Помимо нейромодулирующей роли, микроглия также участвует в развитии мозга, нейроэндокринной регуляции и нейрогенезе, при этом эффекты микроглии на нейрогенез зависят от её функционального состояния. В норме разветвленная микроглия секретирует противовоспалительные и нейротрофические факторы, паракринно поддерживающие пролиферацию, дифференцировку новообразованных клеток в направлении нейронального фенотипа и их выживание [5, 28]. Также микроглия непосредственно взаимодействует с соседними нейронами через рецепторы хемокинов. В головном мозге хемокины и цитокины секретируются различными типами клеток: микроглией,

астроцитами, эндотелиальными клетками, олигодендроцитами, периваскулярными макрофагами и нейронами [61]. В гиппокампе хемокины модулируют нейрональную пластичность и уязвимость клеток к повреждениям [83].

Зрелые функционально активные нейроны поддерживают микроглию в неактивированном состоянии [11, 15, 47, 60]. Однако при патологических процессах — инфекции или повреждении мозга — микроглия активируется, обратимо трансформируется, принимая амебондную форму, и секретирует провоспалительные факторы, подавляющие нейрогенез [18]. Нарушение опосредованного рецепторами хемокинов взаимодействия нейронов и микроглии также приводит к изменению микроглиального фенотипа и, как следствие, снижению нейрогенеза в гиппокампе [11, 15, 47, 60].

В регуляции всех стадий нейрогенеза принимают участие нейротрофические и ростовые факторы. Их функция заключается в модуляции биохимических реакций, осуществляемых на различных уровнях: активации рецепторов, синтеза медиаторов, экспрессии генов функционально значимых белков, организации морфологической целостности нейрональной сети, включении и/или выключении других регуляторных систем. Трансформация нейрональных клеток-предшественников осуществляется при содействии нейромедиаторов [1], механизм действия которых сходен с цитокинами и ростовыми факторами [7]. Так, ГАМК контролирует различные фазы нейрогенеза — от пролиферации астроцитоподобных клеток-предшественников до миграции нейробластов и их дифференцировки. Рецепторы ГАМК расположены на мембранах астроцитов и нейробластов субвентрикулярной зоны. Нейрональные клетки-предшественники способны стимулировать синтез ГАМК, обеспечивая положительную обратную связь и, как следствие, усиление нейрогенеза [1]. Также в регуляции дифференцировки, пролиферации и жизнеспособности клеток-предшественников принимает участие глутамат. Нейробласты субвентрикулярной зоны экспрессируют как ионотропные *NMDA*- и *AMPA*-рецепторы, так и метаботропные рецепторы глутамата. В низких концентрациях глутамат стимулирует пролиферацию клеток, одновременно снижая количество маркеров апоптоза, регулирует рост дендритов и формирование дендритных шипиков, но при этом способствует дифференцировке нейрональных предшественников в клетки астроцитарного ряда. Гиперактивация *NMDA*-рецепторов подавляет нейрогенез и приводит к апоптозу ней-

ронов, а *AMPA*-рецепторов — повышает уязвимость нейронов к ишемии [1, 65].

Потенцирующее действие на нейрогенез и защиту клеток от апоптоза оказывает нейромедиатор ацетилхолин: незрелые нейроны экспрессируют как метаботропные мускариновые, так и ионотропные никотиновые рецепторы ацетилхолина. Холинергические нейроны стенок боковых желудочков характеризуются отсутствием спонтанной электрической активности, а секреция в них ацетилхолина зависит от общей электрической активности головного мозга, поскольку на этих нейронах оканчиваются проекции возбуждающих нейронов различных областей, включая базальные ядра переднего мозга и фронтальную кору. Таким образом, нейрогенез в субвентрикулярной зоне боковых желудочков зависит от общей электрической активности нейронов [7].

В течение первых 3 нед после митоза жизнеспособность и интеграция постмитотических нейронов регулируется и ГАМК, и глутаматом. По истечении 3–4 нед после интенсивной пролиферации большая часть новообразованных нейронов гибнет в результате апоптоза [1, 65]. Ключевую роль в его запуске играет взаимодействие незрелых форм нейротрофических факторов с $\rho 75^{NTR}$ -рецептором и образование лиганд-рецепторного комплекса с сортилином [36]. Выживание нейронов в этот период требует активации *NMDA*-рецепторов глутамата. Через 4–6 нед после окончания митоза новообразованные нейроны характеризуются повышенной синаптической активностью, зависящей от наличия и активации *NMDA*-рецепторов глутамата. Эта повышенная синаптическая активность усиливает распознавание и дифференцировку сходных стимулов, что вносит существенный вклад в формирование паттернов поведения и памяти [42, 79].

Синаптическая интеграция новых нейронов в нейрональную сеть начинается на 2-й неделе после митоза с образованием дендритных шипиков и заканчивается примерно через 6 нед [45, 77, 78]. В период созревания новообразованные нейроны демонстрируют более низкий порог для индукции долговременной потенциации [69] и увеличенную амплитуду потенцирования. Повышенная нейропластичность новообразованных нейронов сохраняется в период между 4-й и 6-й неделями после митоза, после чего она снижается до уровня нейронов зрелого головного мозга [27]. Другой важной особенностью новообразованных нейронов является повышенное соотношение возбуждения/торможения,

которое позволяет им возбуждаться даже при слабой афферентной активности [52].

Таким образом, генерация новых нейронов в зрелом головном мозге является одним из механизмов пластичности и, как следствие, важным условием для формирования памяти. Процесс нейрогенеза строго контролируется, а нарушение этого контроля может способствовать развитию нейродегенерации.

Особенности нейрогенеза при старении и развитии болезни Альцгеймера

С возрастом вследствие постепенного снижения активности химических и физиологических регуляторов происходит дезинтеграция пролиферативной активности и выживаемости новообразованных нейронов. Недостаточное влияние нейротрофических и ростовых факторов, нарушение баланса хемокинов и цитокинов, а также эпигенетической регуляции в мозге при старении приводит к ограничению нейрогенеза: уменьшается количество нейрональных клеток-предшественников, снижается их пролиферативная активность и удлиняется клеточный цикл, дифференцировка клеток сдвигается преимущественно в направлении глияльного фенотипа, нарушается интеграция новообразованных нейронов в нейрональную сеть на фоне усиления процессов апоптоза [1, 90].

Начальные стадии развития нейродегенеративных процессов, ишемия и травма головного мозга сопровождаются компенсаторным усилением нейрогенеза [1]. Так, было показано, что мягкое когнитивное расстройство, которое, как правило, предшествует развитию деменции, сопровождается активацией нейрогенеза в гиппокампе пациентов. Однако прогрессия дегенеративных процессов приводит к нарушению микроокружения нейрогенной ниши, ослаблению контроля и, как следствие, значительному снижению нейрогенеза, что, в свою очередь, может способствовать снижению когнитивных способностей и развитию деменции [38].

Наиболее распространённой причиной деменции является болезнь Альцгеймера — неизлечимое заболевание нейродегенеративной природы [4, 12]. Различают две формы болезни Альцгеймера: наследственную (менее 5 % случаев заболевания), развивающуюся вследствие мутаций в генах *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*, и спорадическую (>95 % случаев заболевания), главным фактором риска развития которой является пожилой возраст. Ключевыми признаками заболевания становятся накопление в головном мозге токсических форм

пептида амилоида- β , гиперфосфорилирование тау-белка, синаптическая недостаточность, гибель нейронов, дисфункция митохондрий, снижение синтеза ацетилхолина, аберрантное воспаление, нарушение метаболизма липидов, а также демиелинизация аксонов и увеличение объема боковых желудочков [44].

Наиболее уязвимыми структурами мозга при развитии болезни Альцгеймера являются гиппокамп и энторинальная кора [35]. Таким образом, заболевание поражает обе нейрогенные ниши зрелого головного мозга — субвентрикулярную зону и зубчатую извилину гиппокампа, что приводит к нарушению нейрогенеза и способствует дальнейшему прогрессированию дегенеративных процессов. Необходимо отметить также, что ключевые сигнальные молекулы, участвующие в патогенезе болезни Альцгеймера, играют определенную роль в регуляции нейрогенеза в гиппокампе [46]. Так, одни и те же α - и γ -секретазы вовлечены в процессинг как белка-предшественника амилоида- β (*APP*), так и белка *Notch*, рецептора эпидермального фактора роста *EGF* — компонента *Wnt* сигнального пути — и других ключевых для регуляции нейрогенеза молекул. Мутации в генах компонентов γ -секретазы, таких как пресенилин-1 и -2 (*PSEN1* и *PSEN2*), приводящие к развитию ранней наследственной формы болезни Альцгеймера, становятся причиной нарушения *Notch*- и *Wnt*-сигнальных путей и таким образом оказывают влияние на пролиферацию нейрональных стволовых клеток [84]. *APP* и его метаболиты тоже вносят вклад в регуляцию нейрогенеза: растворимая форма *APP* усиливает *EGF*-опосредованную пролиферацию нейрональных стволовых клеток [14], тогда как внутриклеточный домен *APP* ингибирует нейрогенез [29]. В то же время, амилоид- β может активировать *MAPK* каскад, способствуя таким образом выходу постмитотических нейронов в G1- и G2-фазы клеточного цикла с их последующей гибелью [51, 59].

Основной функцией тау-белка является стабилизация микротрубочек, поэтому его гиперфосфорилирование приводит к нарушению процессов митоза, созревания нейронов, роста отростков и аксонального транспорта [41]. Киназа *GSK-3 β* играет одну из ключевых ролей в патологическом гиперфосфорилировании тау-белка. В то же время, *GSK-3 β* является компонентом *Wnt*-сигнального пути и играет важную роль в регуляции нейрогенеза [46].

Холинергическая иннервация необходима для выживания новообразованных клеток в зубчатой извилине гиппокампа, поэтому сопровождающая болезнь Альцгеймера гибель холинергических нейронов и снижение синтеза ацетилхолина приводят к нарушению нейрогенеза в гиппокампе [43]. Гиперактивация *NMDA*-рецепторов в нейронах и снижение уровня экспрессии белков-транспортёров глутамата в активированных астроцитах приводят к эксайтотоксичности, которая вносит вклад в развитие нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера [8, 23]. При этом, как отмечалось выше, гиперактивация *NMDA*-рецепторов подавляет нейрогенез в нейрогенных нишах [65].

Одним из факторов риска развития спорадической формы болезни Альцгеймера является $\epsilon 4$ аллель гена аполипопротеина *E*, наличие которого приводит к нарушению липидного баланса [26]. Нарушение последнего выявляется на ранних стадиях развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [2]. Недавно было показано, что нормальный баланс липидов критически важен для активации нейрональных стволовых клеток, а его нарушение приводит к подавлению их пролиферации [34, 35].

В то же время, экспрессия белков-маркеров различных фаз клеточного цикла была выявлена в постмитотических нейронах ненейрогенных областей головного мозга, наиболее уязвимых при развитии болезни Альцгеймера, — в пирамидных нейронах гиппокампа и нейронах базальных ядер переднего мозга [9, 85]. Также было показано, что некоторые нейроны успешно проходят фазу репликации ДНК и становятся полиплоидными. Однако клеточный цикл останавливается в G2/M контрольной точке и митоза не происходит [85]. В дальнейшем такие полиплоидные нейроны уже не могут вернуться в G0-фазу клеточного цикла и подвергаются апоптозу [9, 51].

Большинство исследований изменения нейрогенеза при нейродегенеративных процессах и болезни Альцгеймера проводится с использованием биологических моделей. На сегодняшний день существует множество моделей болезни Альцгеймера, от клеточных культур до грызунов и других млекопитающих [22, 64]. Так, *in vitro* было показано, что присутствие в среде амилоида- β приводит к аберрантному входу постмитотических нейронов в клеточный цикл [51]. В свою очередь, активация экспрессии онкогенов в постмитотических нейронах, приводящая к входу в клеточный

цикл, способствует гиперфосфорилированию тау-белка и образованию нейрофибрилярных клубков, характерных для болезни Альцгеймера [53].

Интересные результаты были получены на моделях наследственной формы болезни Альцгеймера и амилоидной патологии — трансгенных линиях мышей, а также линиях мышей с мутациями в генах пресенилинов или *App*. Так, *APP.V717I* мыши с мутациями в гене *App*, приводящими к формированию амилоидных бляшек к возрасту 12 мес (медленно развивающаяся амилоидная патология), демонстрируют зависимость интенсивности нейрогенеза в зубчатой извилине от возраста, но не от амилоидной патологии или количества микроглии [37]. В то же время, мыши с мутациями не только в гене *App*, но и в гене *Psen1* характеризуются снижением нейрогенеза в гиппокампе [89].

Иммунотоксическое повреждение холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга крыс приводит к снижению нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и активации апоптоза в нейрогенных нишах [40].

Моделирование наиболее распространённой спорадической формы болезни Альцгеймера затруднено в силу того, что признаки заболевания развиваются с возрастом спонтанно. Общепризнанной моделью спорадической формы болезни Альцгеймера является линия мышей *SAMP8* [6]. Было показано, что у молодых мышей (возраст 5 мес) количество незрелых нейронов в гиппокампе повышено, тогда как у животных в возрасте 10 мес — снижено на фоне ухудшения астроцитарной поддержки [25]. У мышей *SAMP8* активация нейрогенеза предшествует амилоидной патологии и астроглиозу, но при прогрессии дегенеративных процессов нейрогенез снижается [20]. Так, в возрасте 12 мес в гиппокампе мышей *SAMP8* наблюдается подавление канонического сигнального пути *Wnt* [10], следствием чего является подавление клеточного деления.

Нами установлено, что моделью спорадической формы болезни Альцгеймера может являться также линия преждевременно стареющих крыс линии *OXYs*, у которых признаки заболевания развиваются спонтанно, без мутаций в генах *App*, *Psen1* или *Psen2* [74]. Развитию признаков заболевания у крыс линии *OXYs* предшествуют задержка развития головного мозга и структурно-функциональные изменения митохондрий гиппокампа [3, 67, 68, 80]. Формирование пассивного типа поведения и снижение способности к обучению у крыс линии *OXYs* к возрасту 3–5 мес

по времени совпадает с развитием в гиппокампе и префронтальной коре деструктивных изменений нейронов, гиперфосфорилирования тау-белка, дисфункции митохондрий и синаптической недостаточности [66, 74, 75, 80]. В то же время, эти изменения сопровождаются усилением нейротрофического обеспечения и нейрогенеза, которое приводит к повышенной плотности нейронов в гиппокампе [67, 74]. Это может отражать активацию компенсаторно-приспособительных процессов в ответ на манифестацию у крыс линии *OXYs* признаков болезни Альцгеймера. Однако компенсаторно-восстановительные процессы оказываются недостаточными, и с возрастом происходит усиление нарушений поведения и когнитивных способностей у крыс линии *OXYs* на фоне прогрессии деструктивных изменений нейронов и их гибели, снижения плотности синапсов, дисфункции митохондрий, гиперфосфорилирования тау-белка, повышения к годовалому возрасту уровня токсических форм амилоида- β и образования амилоидных бляшек в мозге [67, 74, 75].

Таким образом, изменения нейрогенеза с возрастом предшествуют развитию болезни Альцгеймера, усиливаются при ее прогрессии и способствуют активации нейродегенеративных процессов. Комплексное понимание механизмов этих процессов необходимо для разработки методов профилактики и ранней диагностики заболевания, а также коррекции его патологических признаков.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: НИИ биомедицинской химии, 2014.
2. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Ющин К.В. и др. Сравнительный анализ показателей ненасыщенных жирных кислот у пожилых пациентов на начальных стадиях болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 2. С. 265–272.
3. Лощенова П.С., Синицына О.И., Федосеева Л.А. и др. Накопление делеций в ДНК митохондрий гиппокампа преждевременно стареющих крыс *OXYs* и влияние на него антиоксиданта SkQ1 // Биохимия (Москва). 2015. Т. 80. № 5. С. 707–715.
4. Орлов М.А. Терапия болезни Альцгеймера: вызовы и перспективы // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 639–651.
5. Aarum J., Sandberg K., Haeberlein S.L., Persson M.A. Migration and differentiation of neural precursor cells can be directed by microglia // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. № 26. P. 15983–15988.
6. Akiguchi I., Pallàs M., Budka H. et al. SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions // Neuropathology. 2017. Vol. 37. № 4. P. 293–305.
7. Asrican B., Paez-Gonzalez P., Erb J., Kuo C.T. Cholinergic circuit control of postnatal neurogenesis // Neurogenesis (Austin). 2016. Vol. 3. № 1. P. e1127310.

8. *Assefa B.T., Gebre A.K., Altaye B.M.* Reactive Astrocytes as Drug Target in Alzheimer's Disease // *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 1–10.
9. *Atwood C.S., Bowen R.L.* A Unified Hypothesis of Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease Pathogenesis // *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 47. № 1. P. 33–47.
10. *Bayod S., Felice P., Andrés P. et al.* Downregulation of canonical Wnt signaling in hippocampus of SAMP8 mice // *Neurobiol. Aging.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 720–729.
11. *Bhaskar K., Konerth M., Kokiko-Cochran O.N. et al.* Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor // *Neuron.* 2010. Vol. 68. № 1. P. 19–31.
12. *Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M.* Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2007. Vol. 3. № 3. P. 186–191.
13. *Buffo A., Rite I., Tripathi P. et al.* Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. № 9. P. 3581–3586.
14. *Caille I., Allinquant B., Dupont E. et al.* Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone // *Development.* 2004. Vol. 131. № 9. P. 2173–2181.
15. *Cardona A.E., Piro E.P., Sasse M.E. et al.* Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor // *Nat. Neurosci.* 2006. Vol. 9. № 7. P. 917–924.
16. *Capilla-Gonzalez V., Herranz-Perez V., Garcia-Verdugo J.M.* The aged brain: genesis and fate of residual progenitor cells in the subventricular zone // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00365>
17. *Cassé F., Richetin K., Toni N.* Astrocytes' Contribution to Adult Neurogenesis in Physiology and Alzheimer's Disease // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 1–13.
18. *De Lucia C., Rinchon A., Olmos-Alonso A. et al.* Microglia regulate hippocampal neurogenesis during chronic neurodegeneration // *Brain Behav. Immunol.* 2016. Vol. 55. P. 179–190.
19. *Dennis C.V., Suh L.S., Rodriguez M.L. et al.* Human adult neurogenesis across the ages: an immunohistochemical study // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016. Vol. 42. № 7. P. 621–638.
20. *Díaz-Moreno M., Hortigüela R., Gonçalves A. et al.* Aβ increases neural stem cell activity in senescence-accelerated SAMP8 mice // *Neurobiol. Aging.* 2013. Vol. 34. № 11. P. 2623–2638.
21. *Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T. et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4. № 11. P. 1313–1317.
22. *Esquerda-Canals G., Montoliu-Gaya L., Güell-Bosch J., Villegas S.* Mouse Models of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis.* 2017. Vol. 57. № 4. P. 1171–1183.
23. *Findley C.A., Bartke A., Hascup K.N., Hascup E.R.* Amyloid Beta-Related Alterations to Glutamate Signaling Dynamics During Alzheimer's Disease Progression // *ASN Neuron.* 2019. Vol. 11. P. 1–20.
24. *Gallo V., Deneen B.* Glial development: the crossroads of regeneration and repair in the CNS // *Neuron.* 2014. Vol. 83. № 2. P. 283–308.
25. *Gang B., Yue C., Han N. et al.* Limited hippocampal neurogenesis in SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease // *Brain Res.* 2011. Vol. 1389. P. 183–193.
26. *Gaugler J.E., Jutkowitz E., Peterson C.M., Zmora R.* Caregivers dying before care recipients with dementia // *Alzheimers Dement.* (N. Y.). 2018. Vol. 4. P. 688–693.
27. *Ge S., Yang C., Hsu K. et al.* Critical Period for Enhanced Synaptic Plasticity in Newly Generated Neurons of the Adult Brain // *Neuron.* 2007. Vol. 54. № 4. P. 559–566.
28. *Gemma C., Bachstetter A.D.* The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis // *Front. Cell. Neurosci.* 2013. Vol. 7. № 229. P. 1–5.
29. *Ghosal K., Stathopoulos A., Pimplicar S.W.* APP intracellular domain impairs adult neurogenesis in transgenic mice by inducing neuroinflammation // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 7. e11866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011866>
30. *Griffiths B.B., Bhutani A., Star C.M.* Adult neurogenesis from reprogrammed astrocytes // *Neural Regen Res.* 2020. Vol. 15. № 6. P. 973–979.
31. *Grinspan J.B., Reeves M.F., Coulaloglou M.J. et al.* Re-entry into the cell cycle is required for bFGF-induced oligodendroglial dedifferentiation and survival // *J. Neurosci. Res.* 1996. Vol. 46. № 4. P. 456–464.
32. *Götz M., Huttner W.B.* The cell biology of neurogenesis // *Nat. Rev. molec. Cell Biol.* 2005. Vol. 6. P. 777–788.
33. *Guérout N., Li X., Barnabé-Heider F.* Cell fate control in the developing central nervous system // *Exp. Cell Res.* 2014. Vol. 321. № 1. P. 77–83.
34. *Hamilton L.K., Dufresne M., Joppe S.E. et al.* Aberrant lipid metabolism in the forebrain suppresses adult neural stem cell proliferation in an animal model of Alzheimer's disease // *Cell. Stem. Cell.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 397–411.
35. *Hamilton L.K., Fernandes K.J.L.* Neural stem cells and adult brain fatty acid metabolism: Lessons from the 3xTg model of Alzheimer's disease // *Biol. Cell.* 2018. Vol. 110. № 1. P. 6–25.
36. *Hempstead B.L.* Deciphering proneurotrophin actions // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 17–32.
37. *Hoeijmakers L., Meerhoff G.F., De Vries J. et al.* The age-related slow increase in amyloid pathology in APP.V7171 mice activates microglia, but does not alter hippocampal neurogenesis // *Neurobiol. Aging.* 2018. Vol. 61. P. 112–123.
38. *Horgusluoglu E., Nudelman K., Nho K., Saykin A.J.* Adult Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases: A Systems Biology Perspective // *Amer. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2017. Vol. 174. № 1. P. 93–112.
39. *Hunter K.E., Hatten M.E.* Radial glial cell transformation to astrocytes is bidirectional: regulation by a diffusible factor in embryonic forebrain // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 2061–2065.
40. *Ihunwo A.O., Schliebs R.* Cell proliferation and total granule cell number in dentate gyrus of transgenic Tg2576 mouse // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2010. Vol. 70. № 4. P. 362–369.
41. *Johnson G.V., Stoothoff W.H.* Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction // *J. Cell. Sci.* 2004. Vol. 15. № 117 (Pt. 24). P. 5721–5729.
42. *Kheirbek M.A., Klemenhagen K.C., Sahay A., Hen R.* Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders // *Neurosci.* 2012. Vol. 15. № 12. P. 1613–1620.
43. *Kotani S., Yamauchi T., Teramoto T., Ogura H.* Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats // *Neuroscience.* 2006. Vol. 142. № 2. P. 505–514.
44. *Lane C.A., Hardy J., Schott J.M.* Alzheimer's disease // *Europ. J. Neurol.* 2018. Vol. 25. № 1. P. 59–70.
45. *Laplagne D.A., Espósito M.S., Piatti V.C. et al.* Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus // *PLoS Biol.* 2006. Vol. 4. № 12. e409. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040409>
46. *Lazarov O., Marr R.A.* Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads // *Exp. Neurol.* 2010. Vol. 233. № 2. P. 267–281.
47. *Lee S., Varvel N.H., Konerth M.E. et al.* CX3CR1 deficiency alters microglial activation and reduces beta-amyloid deposition in two Alzheimer's disease mouse models // *Amer. J. Pathol.* 2010. Vol. 177. № 5. P. 2549–2562.
48. *Liddelow S.A., Barres B.A.* Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential // *Immunity.* 2017. Vol. 46. № 6. P. 957–967.
49. *Lim D.A., Alvarez-Buylla A.* Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 7526–7531.
50. *Magnusson J.P., Göritz C., Tatarishvili J. et al.* A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse // *Science.* 2014. Vol. 346. P. 237–241.
51. *Majd S., Zarifkar A., Rastegar K., Takhshid M.A.* Different fibrillar Aβ 1–42 concentrations induce adult hippocampal neurons

- to reenter various phases of the cell cycle // *Brain Res.* 2008. Vol. 1218. P. 224–229.
52. *Marín-Burgin A., Schinder A.F.* Requirement of adult-born neurons for hippocampus-dependent learning // *Behav. Brain Res.* 2012. P. 391–399.
53. *McShea A., Lee H., Petersen R.B. et al.* Neuronal cell cycle re-entry mediates Alzheimer disease-type changes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1772. № 4. P. 467–472.
54. *Ming G., Song H.* Adult neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant answers and significant questions // *Neuron.* 2011. Vol. 70. № 4. P. 687–702.
55. *Mori T., Buffo A., Götz M.* The novel roles of glial cells revisited: the contribution of radial glia and astrocytes to neurogenesis // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2005. Vol. 69. P. 67–99.
56. *Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F.* Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo // *Science.* 2005. Vol. 308. № 5726. P. 1314–1318.
57. *Paridaen J.T., Huttner W.B.* Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system // *EMBO Rep.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 351–364.
58. *Puchert M., Pelkner F., Stein G. et al.* Astrocytic expression of the CXCL12 receptor, CXCR7/ACKR3 is a hallmark of the diseased but not developing CNS // *Molec. Cell Neurosci.* 2017. Vol. 85. P. 105–118.
59. *Raina A.K., Zhu X., Rottkamp C. A. et al.* Cyclin' toward dementia: cell cycle abnormalities and abortive oncogenesis in Alzheimer disease // *J. Neurosci. Res.* 2000. Vol. 61. № 2. P. 128–133.
60. *Ransohoff R.M., Brown M.A.* Innate immunity in the central nervous system // *J. clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 4. P. 1164–1171.
61. *Ramesh G., MacLean A.G., Philipp M.T.* Cytokines and Chemokines at the Crossroads of Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuropathic Pain // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. P. 480739. <https://doi.org/10.1155/2013/480739>
62. *Robel S., Berninger B., Götz M.* The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. Vol. 12. P. 88–104.
63. *Rowitch D.H., Kriegstein A.R.* Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification // *Nature.* 2010. Vol. 468. P. 214–222.
64. *Rowland H.A., Hooper N.M., Kellett K.A.B.* Modelling Sporadic Alzheimer's Disease Using Induced Pluripotent Stem Cells // *Neurochem. Res.* 2018. Vol. 43. № 12. P. 2179–2198.
65. *Rubio-Casillas A., Fernández-Guasti A.* The dose makes the poison: from glutamate-mediated neurogenesis to neuronal atrophy and depression // *Rev. Neurosci.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 599–622.
66. *Rudnitskaya E.A., Maksimova K.Y., Muraleva N.A. et al.* Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // *Biogerontol.* 2015. Vol. 16. № 3. P. 303–316.
67. *Rudnitskaya E.A., Kozlova T.A., Burnyasheva A.O. et al.* Alterations of hippocampal neurogenesis during development of Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats // *Exp. Gerontol.* 2019. Vol. 115. P. 32–45.
68. *Rudnitskaya E.A., Kozlova T.A., Burnyasheva A.O. et al.* Features of Postnatal Hippocampal Development in a Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease // *Front. Neurosci.* 2020. Vol. 14. № 533. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00533>
69. *Schmidt-Hieber C., Jonas P., Bischofberger J.* Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6988. P. 184–187.
70. *Sirko S., Behrendt G., Johansson P.A. et al.* Reactive glia in the injured brain acquire stem cell properties in response to sonic hedgehog // *Cell. Stem. Cell.* 2013. Vol. 12. № 4. P. 426–439.
71. *Song H., Stevens C.F., Gage F.H.* Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells // *Nature.* 2002. Vol. 417. P. 39–44.
72. *Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A. et al.* Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults // *Nature.* 2018. Vol. 555. P. 377–381.
73. *Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K. et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell.* 2013. Vol. 153. № 6. P. 1219–1227.
74. *Stefanova N.A., Kozhevnikova O.S., Vitovtov A.O. et al.* Senescence-accelerated OXYS rats: A model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease // *Cell Cycle.* 2014. Vol. 13. № 6. P. 898–909.
75. *Stefanova N.A., Muraleva N.A., Korbolina E.E. et al.* Amyloid accumulation is a late event in sporadic Alzheimer's disease-like pathology in nontransgenic rats // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6. № 3. P. 1396–1413.
76. *Stobart J.L., Anderson C.M.* Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply // *Front. Cell. Neurosci.* 2013. Vol. 7. № 38. P. 1–21.
77. *Toni N., Teng E.M., Bushong E.A. et al.* Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus // *Nat. Neurosci.* 2007. Vol. 33. № 6. Vol. 10. P. 727–34.
78. *Toni N., Laplagne, D.A., Zhao C. et al.* Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells // *Nat. Neurosci.* 2008. Vol. 11. № 8. P. 901–907.
79. *Toni N., Casse F., Richetin K.* Astrocytes regulate adult hippocampal neurogenesis // *Front Cell Neurosci.* 2018. Vol. 12. № 432. P. 1–28.
80. *Tyumentsev M.A., Stefanova N.A., Muraleva N.A. et al.* Mitochondrial Dysfunction as a Predictor and Driver of Alzheimer's Disease-Like Pathology in OXYS Rats // *J. Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 63. № 3. P. 1075–1088.
81. *Urban N., Guillemot F.* Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles // *Front. Cell. Neurosci.* 2014. Vol. 8. № 396. P. 1–19.
82. *Verkhatsky A., Olabarria M., Noristani H.N. et al.* Astrocytes in Alzheimer's disease // *Neurotherapeutics.* 2010. Vol. 7. № 4. P. 399–412.
83. *Williamson L.L., Bilbo S.D.* Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability // *Brain Behav. Immunol.* 2013. Vol. 30. P. 186–194.
84. *Winner B., Winkler J.* Adult Neurogenesis in Neurodegenerative Diseases // *Cold. Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. Vol. 7. № 4. P. 1–14.
85. *Yang Y., Geldmacher D.S., Herrup K.* DNA replication precedes neuronal cell death in Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. № 8. P. 2661–2668.
86. *Yang H., Cheng X.P., Li J.W. et al.* De-differentiation response of cultured astrocytes to injury induced by scratch or conditioned culture medium of scratch-insulted astrocytes // *Cell molec. Neurobiol.* 2009. Vol. 29. P. 455–473.
87. *Yokoyama A., Yang L., Itoh S. et al.* Microglia, a potential source of neurons, astrocytes, and oligodendrocytes // *Glia.* 2004. Vol. 45. P. 96–104.
88. *Yu T., Cao G., Feng L.* Low temperature induced de-differentiation of astrocytes // *J. Cell Biochem.* 2006. Vol. 99. P. 1096–1107.
89. *Zhang C., McNeil E., Dressler L., Siman R.* Long-lasting impairment in hippocampal neurogenesis associated with amyloid deposition in a knock-in mouse model of familial Alzheimer's disease // *Exp. Neurol.* 204. № 1. P. 77–87.
90. *Ziv-Polat O., Shahar A., Levy I. et al.* The Role of Neurotrophic Factors Conjugated to Iron Oxide Nanoparticles in Peripheral Nerve Regeneration: In Vitro Studies // *Biomed. Res. Int.* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/267808>

Поступила в редакцию 25.09.2020
 После доработки 09.10.2020
 Принята к публикации 20.10.2020

A. O. Burnyasheva, N. A. Stefanova, E. A. Rudnitskaya

ADULT NEUROGENESIS: ALTERATIONS WITH AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE DEVELOPMENT

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS),
10 Lavrentyeva Ave., Novosibirsk 630090, e-mail: ekaterina.rudnitskaia@gmail.com

Adult neurogenesis is one of the key mechanisms of the brain plasticity. Increase in the number of cells participating in the rearrangement of the neuronal circuits and synaptic formation facilitates the increase of brain's functional capacity. However, aging as well as neurodegenerative disorders lead to the disruption of the neurogenic niche microenvironment and the loss of molecular control, which in turn results in the significant decline of the neurogenesis. These events may contribute to the cognitive decline and the consequent development of dementia. Alzheimer's disease is a progressive incurable age-related neurodegenerative disorder in the elderly and the most prevalent cause of dementia. Hippocampus and entorhinal cortex are the key neurogenic niches in the adult brain and one of the most vulnerable brain areas during the development of Alzheimer's disease. Thus, neurodegeneration associated with the development of Alzheimer's disease affects adult neurogenesis. However, to date the mechanisms underlying this connection are unclear, and the investigation of these mechanisms is a promising strategy to find the approaches to correct the Alzheimer's disease pathology.

Key words: *aging, Alzheimer's disease, neurogenesis, hippocampus*

Л. Р. Ахмадеева¹, Д. Э. Байков¹, Р. Р. Валитова², Е. В. Екушева^{3, 4},
В. Б. Войтенков^{3, 5}, М. И. Филимонов⁶, О. В. Давидян⁶

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ДЕМЕНЦИИ

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: la@ufaneuro.org; ² Медико-санитарная часть МВД РФ по Республике Башкортостан, 450076, Уфа, ул. Пушкина, 62/а; ³ ФГБУ Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ⁵ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

⁶ Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321

В результате совершенствования методов лабораторной диагностики и нейровизуализации стало возможным определение ряда биомаркеров, которые позволили улучшить прижизненную диагностику наиболее распространенных вариантов деменции (болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции). Структурные изменения, которые выявляются при МРТ головного мозга, являются значимыми для прогноза изменений в когнитивной сфере. Дополнительным доступным маркером, который повышает диагностическую значимость лейкоареоза и свидетельствует в пользу гипертонической микроангиопатии или церебральной амилоидной ангиопатии, является церебральное микрокровоизлияние, особенно в случаях тяжелого когнитивного дефицита и смешанной патологии. Приводится собственное наблюдение и данные цифровой гиппокампометрии как пример эффективного использования нейровизуализационных методов в дифференциальной диагностике деменции.

Ключевые слова: нейровизуализация, магнитно-резонансная томография, деменция, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, гиппокампометрия

Когнитивные функции при старении всегда страдают в живой природе — как у людей, так и у других приматов, что имеет ряд закономерностей и выражается в изменении поведения и имеет «структурно-функциональные и молекулярно-клеточные корреляты» [4]. Наиболее выраженным нарушением мыслительных функций является деменция, характеризующаяся утратой интеллектуальных и познавательных способностей, навыков речи, когнитивным снижением, нарушением поведения с развитием в исходе состояния слабоумия [7]. При деменции наблюдается ухудшение, по сравнению с исходным уровнем памяти и дру-

гих когнитивных способностей, сочетающееся, как правило, с другими психическими нарушениями (поведенческими, эмоциональными), которое определяется на фоне полного сознания и развивается в результате органического поражения головного мозга. Для диагностики деменции необходимо наличие расстройства памяти (от нарушения способности запомнить новый материал до затруднения воспроизведения ранее запомненной информации) и других когнитивных функций, например способности к переработке информации, выработке суждений и мышления, нарушение планирования и организации своих действий [2]. Указанные патологические расстройства должны быть объективизированы, в том числе с помощью нейропсихологических тестов разной степени сложности, при этом когнитивные нарушения надо оценивать по сравнению с изначальным уровнем мыслительных функций. Крайне важными диагностическими критериями деменции являются ограничение профессиональной, повседневной и социальной активности, возникшее в связи с когнитивными нарушениями, и прогрессирующий их характер.

Симптомы деменции отмечаются гораздо чаще в старших возрастных группах: у лиц 65–69 лет — в 1–8 % случаев, а после 95 лет — в 60 %, причём число пациентов с различной степенью выраженности дементных расстройств неуклонно растёт во всем мире [13]. Наиболее частой причиной развития дементных нарушений является болезнь Альцгеймера, следующими по частоте идут сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и фронтотемпоральная деменция [12]. Пожилой возраст представляет собой наиболее значимый фактор риска развития выраженных когнитивных

нарушений, при этом различают деменцию с ранним началом при возникновении до 65 лет, к которой также относятся детские нейродегенеративные заболевания с поздним дебютом [9, 18].

Основным методом диагностики дементных нарушений является клиническое неврологическое и нейропсихологическое обследование с использованием разнообразных методов оценки когнитивной сферы и поведенческих нарушений [22]. Тем не менее, в рамках диагностического поиска у этой категории пациентов широко применяют дополнительные методы исследования, в частности нейровизуализационные и нейрофизиологические [10]. С помощью МРТ головного мозга возможна оценка степени развития церебральной атрофии, распространения патологического процесса, а с привлечением мультипараметрических методов нейровизуализации — исследование функции нейрональных систем и содержания в нервной ткани основных нейрометаболитов [23].

Основной целью нейровизуализационного исследования пациентов с деменцией является исключение потенциально обратимых причин для развития выраженных когнитивных нарушений, например нормотензивной гидроцефалии, субдуральной гематомы или новообразований головного мозга. Тем не менее, в диагностике наиболее распространенных вариантов деменции значимую роль может играть анализ выявляемых при МРТ головного мозга признаков фокальной, или «избирательной», церебральной атрофии, таких изменений в T2/FLAIR-режимах МРТ, как немой инфаркт, лакунарные очаги и лейкоареоз, а также церебральные микрокровоизлияния в T2- или SWI-режимах нейровизуализационного исследования. Все больше в клинической практике используют молекулярные методы диагностики, в частности позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), позволяющие визуализировать накопления амилоида, депозиты тау-белка и оценивать функциональную активность различных систем нейротрансмиттеров и нейровоспалительных маркеров [3].

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным вариантом деменции, составляя примерно 60–80 % её случаев [12]. У лиц старше 65 лет БА наблюдается в 1–3 % случаев, спорадические варианты заболевания регистрируют у 95 % пациентов [19]. Типичная картина при МРТ-исследовании при БА демонстрирует атрофию гиппокампа и последующее расширение височных

рогов боковых желудочков, обусловленное двусторонней височной атрофией. ПЭТ головного мозга с использованием ^{18}F -флуорodesоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ), как правило, уже на ранней стадии позволяет обнаружить снижение метаболизма глюкозы в задней части поясной извилины, в областях предклинья и стыка теменной, височной и затылочной зон, вероятно первоначально вследствие феномена разобщения в церебральной системе гиппокамп—неокортекс, а затем в связи с развивающейся атрофией нейрональных структур. Эти изменения могут возникнуть у пациентов уже на стадии умеренных когнитивных нарушений, иногда прежде, чем атрофия гиппокампа станет очевидной. Чувствительность данного метода молекулярной нейровизуализации составляет 92 %, специфичность — 80 % [3]. Одним из наиболее перспективных методов диагностики является ПЭТ головного мозга с лигандом, который связывается с имеющимся амилоидом. Однако прогрессирующее накопление амилоида и поглощение поступающего при обследовании лиганда происходит на стадии умеренных когнитивных нарушений, тогда как при формировании деменции дальнейшего накопления уже не наблюдается.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) является третьей после БА и сосудистой деменции (СД) наиболее распространенной формой дементных когнитивных нарушений, наблюдаясь в 10–15 % от общего числа её случаев. Диагностические критерии ДТЛ неоднократно пересматривались и в настоящее время представлены международные общепринятые критерии, в которых существенное значение уделяется изменению фазы быстрого сна, или REM-фазы (англ. REM — Rapid Eye Movements), и нейрометаболическим нарушениям [26]. Отсутствие специфических изменений при рутинной структурной нейровизуализации приводит к недооценке высокой распространенности ДТЛ в популяции, поскольку при данном заболевании атрофия передних отделов церебральной коры наблюдается в значительно меньшей степени, чем у пациентов с БА [17]. Именно в таких случаях ключевую роль в установлении клинического диагноза ДТЛ играет функциональная нейровизуализация. В частности, при проведении ФДГ-ПЭТ головного мозга наблюдается типичная картина снижения метаболизма в области затылочной коры и в меньшей степени — в задней части поясной извилины («поясной остров») [15, 16]. Использование при сканировании головного мозга в специальной гамма-камере (сцинтигра-

фия с помощью метода DaTSCAN) препаратов, содержащих радиоактивный изотоп йода, например Иофлупана I-123 (Ioflupane I-123), позволяет увидеть функциональные нарушения на клеточном уровне, в частности нарушение транспорта нейротрансмиттеров [5]. У здоровых лиц распределение введенного радиофармпрепарата визуализируется при исследовании в виде «запятой» в области базальных ганглиев, тогда как при патологических состояниях наблюдается уменьшение накопления препарата в области скорлупы с сохранением в головке хвостатого ядра, что приводит к так называемому «точечному» поглощению Иофлупана I-123. Таким образом можно оценить целостность nigростриарных дофаминергических проводящих путей для дифференциальной диагностики ДТЛ, БА или СД [3]. Следует заметить, что при СД накопление I-123 сохраняется [15, 16]. К признакам, поддерживающим диагноз ДТЛ, относится аномально низкое поглощение метайодбензилгуанидина, являющегося маркером симпатических окончаний в сердце при сцинтиграфии сердца [24].

Сосудистая деменция (СД). Цереброваскулярная патология является причиной возникновения дементных расстройств в 20–25 % случаев [3], при этом наблюдается большая этиологическая гетерогенность и разнообразие возникающей при этом симптоматики [11]. СД характеризуется распространенным изменением белого вещества в виде гиподенсивности на изображениях при рентгеновской КТ головного мозга или гиперинтенсивного сигнала на томограммах в T2/FLAIR-режимах на МРТ. В повседневной клинической практике у большинства пациентов, особенно пожилого возраста, как правило, наблюдается сочетание нейродегенеративных заболеваний, например БА и цереброваскулярной патологии. Наличие нейродегенеративных заболеваний не только не предохраняет от возникновения сопутствующей сосудистой патологии, но может способствовать её развитию и прогрессированию, и наоборот [6].

Согласно мнению экспертов NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences — Национальный институт неврологических нарушений и инсультов), нейровизуализационными признаками сосудистого поражения мозга являются единичные или множественные инфаркты в «стратегических» важных церебральных зонах, множественные лакуны в области базальных ганглиев и белого ве-

щества и выраженные ишемические изменения в перивентрикулярных и субкортикальных отделах белого вещества головного мозга [20].

Очень часто результаты нейровизуализационного исследования у людей пожилого и старческого возраста демонстрируют неспецифические изменения белого вещества в виде лейкоареоза, распространенность которого составляет около 15 % у лиц 60 лет и около 80 % — в 80 лет [6, 20]. Эти изменения ассоциированы с повышенным риском возникновения когнитивного дефицита вплоть до деменции, инсульта и даже летального исхода [14]. Вместе с тем, взаимосвязь имеющихся сосудистых изменений белого вещества головного мозга с развитием в дальнейшем когнитивных нарушений остается недостаточно изученной. В частности, в проведенном S. DeBette и соавт. метаанализе [8] обнаружена корреляция выраженности явлений церебрального лейкоареоза и последующего когнитивного снижения в пяти из восьми включенных исследований, тогда как в оставшихся трех её не наблюдали. Это, в том числе, может быть связано с величиной индивидуального когнитивного резерва [21], а также отсутствием соответствия между изменением белого вещества на МРТ головного мозга и гистологически подтвержденными патоморфологическими изменениями нейрональных структур [6].

Гистопатологический субстрат лейкоареоза, визуализируемый в T2-режиме МРТ головного мозга, гетерогенен и включает разрежение церебральной ткани, утрату миелиновой оболочки и самих аксонов, спонгиоз, локальный отек, глиоз и другие изменения [20, 24]. Показано, что при МРТ головного мозга выраженности патологических изменений перивентрикулярных областей нередко придаётся излишне большое значение, при этом недооценивается степень поражения глубинных отделов белого вещества мозга [25]. Это может быть связано с относительно высоким содержанием воды в перивентрикулярных зонах и увеличением проницаемости ликворозенцефалического барьера, которое происходит в процессе старения [16]. В связи с этим, субкортикальному лейкоареозу на T2-взвешенных изображениях при нейровизуализационных исследованиях придаётся гораздо большее клиническое значение по сравнению с перивентрикулярным лейкоареозом [25]. В таких случаях необходимо дополнительное исследование в режиме DWI (англ. Diffusion Weighted Imaging — диффузионно-взвешенное изображение), позволяющее оценить клиническую

значимость наблюдаемых патологических изменений на МРТ головного мозга.

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) представляют собой морфологические изменения головного мозга, обнаруживаемые с помощью МРТ в режимах градиентного эхо (Т2) или импульсной последовательности SWI (англ. Susceptibility Weighted Imaging — изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) как гипоинтенсивные очаги размером 3–10 мм. Появление данных патологических нейровизуализационных изменений связано с накоплением гемосидерина вокруг мелких кровеносных сосудов головного мозга [7]. Показано, что использование последовательности SWI при нейровизуализации позволяет обнаруживать ЦМК в 2 раза чаще, чем при исследовании в обычном режиме Т2 при МРТ головного мозга, тем не менее, наличие данных изменений не коррелирует с представленностью сосудистых факторов риска или с другими маркерами церебральной микроангиопатии [6].

В последние годы была неоднократно продемонстрирована сложная взаимосвязь цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [24]. По данным МРТ головного мозга, такие признаки цереброваскулярных заболеваний, как лейкоареоз и множественные подкорковые лакунарные инфаркты, наблюдаются чаще у пациентов с БА, чем в контрольной группе [20]. Представлена смешанная патогенетическая модель развития БА, рассматривающая тесное взаимодействие и взаимовлияние церебральной амилоидной ангиопатии с сосудистыми факторами уже на ранних стадиях нейродегенеративного процесса [3]. Предполагается, что патологическая синергия между накоплением амилоида и имеющейся цереброваскулярной патологией может потенцировать дальнейшую дисфункцию нейрональных систем и нейродегенерацию [15, 16]. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертоническая микроангиопатия часто протекают сочетанно, особенно у людей пожилого и старческого возраста, и их расценивают как «смешанное» патологическое состояние с корково-подкорковым распределением ЦМК. В частности, у 70% пациентов с клиническим диагнозом БА определяют ЦМК корково-подкорковой локализации, связанные с церебральной амилоидной ангиопатией, причём более половины ЦМК (57%) локализуется в затылочной доле [25].

Оценка сопутствующих патологических изменений позволяет уточнить этиологию ЦМК в зависимости от их локализации и выраженности име-

ющихся дегенеративных и сосудистых процессов. Многие исследования [3, 24] продемонстрировали корреляцию распространенности лейкоареоза и количества ЦМК, локализация которых не совпадала с областями лейкоареоза и лакунарных инфарктов. Примечательно, что выявленная связь не была специфична для корковых или глубинных ЦМК, при том что определенные взаимоотношения лейкоареоза и наличия корковых ЦМК не вызвали сомнения [3]. Установлено, что, с одной стороны, наличие лейкоареоза повышает риск развития ЦМК любой локализации, а с другой — при возникновении ЦМК лейкоареоз головного мозга имеет большую клиническую значимость [15, 16, 21]. Обнаружение ЦМК при нейровизуализационном исследовании может выступать в качестве дифференциально-диагностического признака между БА или СД у пациентов с нейродегенеративным заболеванием.

В качестве собственного *клинического примера* хотим описать пациента С., 60 лет. Со слов жены, в течение последних двух лет у него наблюдалось прогрессирующее снижение памяти, изменение почерка, частые ночные мочеиспускания, головокружение, затруднение при ходьбе в связи с частыми спотыканиями и зрительные галлюцинации, возникающие несколько раз ночью и длящиеся до 10 мин, при пробуждении пациенту казалось, что рядом кто-то с ним находится.

Из анамнеза известно, что С. страдал неконтролируемой артериальной гипертензией, причём в течение многих лет неоднократно наблюдались подъемы АД до высоких цифр, гипотензивную терапию регулярно не проходил. Со слов жены, ранее отмечалось злоупотребление алкоголем, который не принимает совсем последние 5 лет. В 1976 г. пациент С. перенес лобэктомия легкого в связи с туберкулезом, в настоящее время снят с учета у фтизиатра. У пациента наблюдались периоды, когда он более внимательно и активно себя вел при беседе с женой, а также периоды, во время которых был малоинициативен и апатичен.

Анализ медицинской документации показал, что во время недавнего стационарного лечения в отделении терапии по поводу гипертонической болезни, со слов медсестры, у пациента наблюдалось неадекватное поведение и галлюцинации. По наблюдениям лечащего врача, «С. не всегда полностью ориентировался в пространстве, периодически прятался от кого-то, разговаривал сам с собой».

Результаты клинического обследования. Неврологический статус: гипомимия, небольшое повышение мышечного тонуса в конечностях по экстрапирамидному типу симметрично, мелкоамплитудный тремор в верхних конечностях, ахейрокинез. Нейропсихологическое тестирование: Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE — англ. Mini-Mental State Examination) — 15 баллов, Монреальская шкала для оценки когнитивных функций MoCa — 11 баллов, Батарея тестов для оценки лобной дисфункции — 11 баллов, Тест Mini-Cog — 3 балла, Тест рисования часов — 3–4 балла, Тест на семантическую речевую активность — 4 слова и Тест на фонетическую речевую активность — 1 слово.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования. Анализ крови на гормоны щитовидной железы, витамин B_9 — патологии не выявили, на витамин B_{12} — 166,40 пг/мл. Липидограмма: коэффициент атерогенности — 3,18, холестерол общий — 4,98 ммоль/л, ЛПВП — 1,19 ммоль/л, ЛПОНП — 0,75 ммоль/л, ЛПНП — 3,42 ммоль/л, триглицериды — 1,63 ммоль/л. Анализ крови на аполипротеин E выявил полиморфизм E2–E3–E4 в гене ApoE. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 80 уд/мин. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Дуплексное исследова-

ние магистральных артерий головы: стенозирующий атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Заключение гематолога: латентный дефицит витамина B_{12} . Заключение кардиолога: гипертоническая болезнь II стадии, ст. 2, риск осложнений 3. ХСН 0? (пояснение: ХСН 0 — это осложнение гипертонической болезни). Одиночная наджелудочковая и одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия. Гиперхолестеринемия.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла): множественные очаги демиелинизации в тканях головного мозга, единичная перивентрикулярная ликворная киста слева. Признаки хронической цереброваскулярной недостаточности. Проведено исследование гиппокампа с помощью метода воксельной морфометрии с последующим анализом с использованием программного пакета Free surfer, версия 5.3 (<http://surfer.nmr.harvard.edu>). На *рис. 1* и в *таблице* представлен анализ полученных изображений.

При анализе данных магнитно-резонансной воксельной морфометрии у пациента С. было выявлено уменьшение объема гиппокампа по сравнению с референтными значениями, предлагаемыми разработчиками методики для лиц без деменции разного возраста (*рис. 2*).

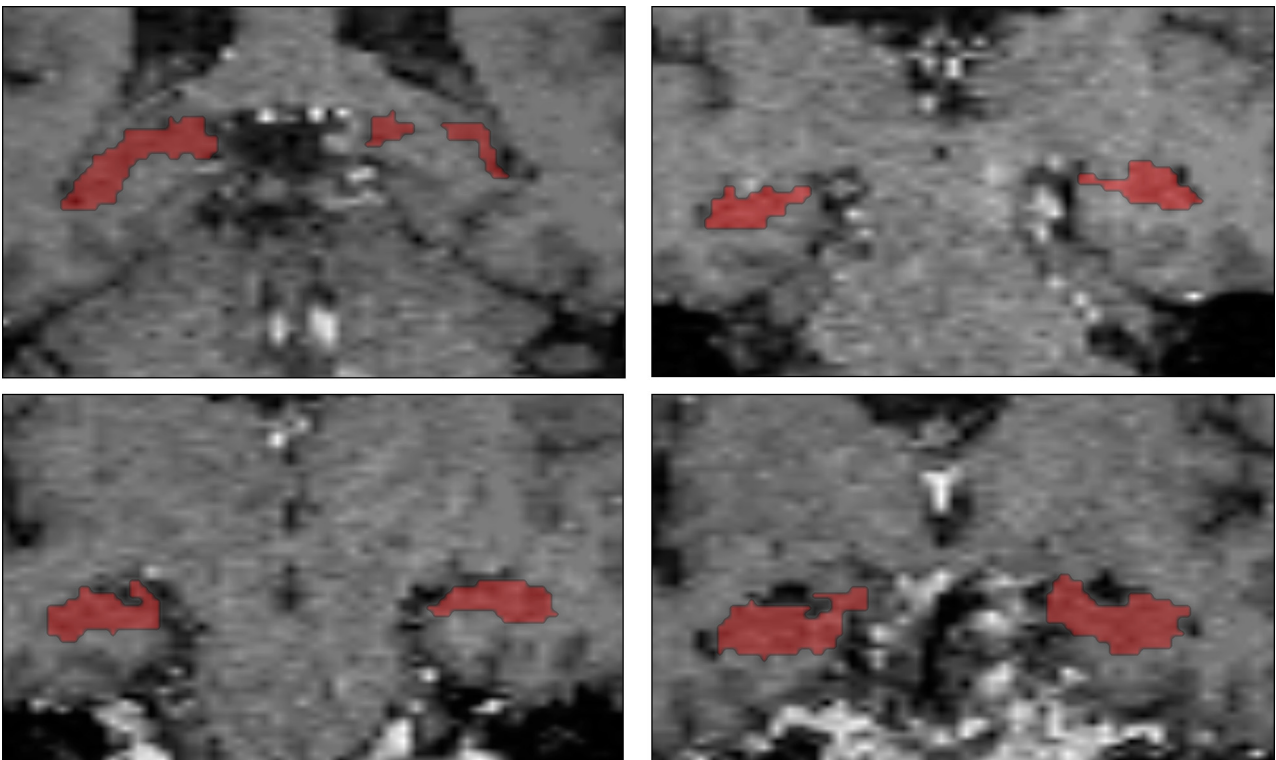


Рис. 1. Воксельная морфометрия гиппокампальной области головного мозга у пациента С.

Результаты воксельной морфометрии гиппокампа у пациента С. с использованием приложения Free Surfer

Структура головного мозга	Абсолютный объем, см ³	Нормализованный объем	Объем/перцентиль
Левый гиппокамп	4,89	2,64	>5/<10
Правый гиппокамп	5,28	2,85	>10/<50
Общий объем области гиппокампа	10,17	5,51	>10/<50

Таким образом, учитывая сочетание нарастающих когнитивных расстройств, колебаний или флюктуаций когнитивных функций и психической активности с эпизодами спутанности, повторяющимися зрительными галлюцинациями и экстрапирамидными расстройствами, уменьшение объема гиппокампа (по данным воксельной МРТ-морфометрии), у пациента С. выявлена деменция смешанного типа и выставлен диагноз болезни диффузных телец Леви с деменцией корково-подкоркового типа средней степени тяжести, зрительными галлюцинациями, легким акинетико-ригидно-дрожательным синдромом. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, ст. 2, осложненная ХСН, одиночной наджелудочковой и одиночной желудочковой экстрасистолией. Гиперхолестеринемия. Латентный дефицит витамина В₁₂.

Заключение

На сегодняшний день протоколы полученных изображений с использованием как стандартных, так и усовершенствованных методов нейровизуализации [1] помогают внести определенный вклад в диагностику различных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Вместе с тем, не всегда удается обнаружить диагностически значимые анатомические изменения различных структур головного мозга, особенно с учетом индивидуальных различий нейрокогнитивного резерва у обследуемых пациентов. В таких случаях остается актуальным определение молекулярных биомаркеров, в том числе на ранних стадиях патологического процесса, что может также способствовать выявлению больных с высоким риском заболевания.

Благодарность и источник финансирования: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России.

Соблюдение этических принципов — полное, согласно стандартным операционным процедурам локального этического комитета БГМУ.

Конфликт интересов отсутствует.

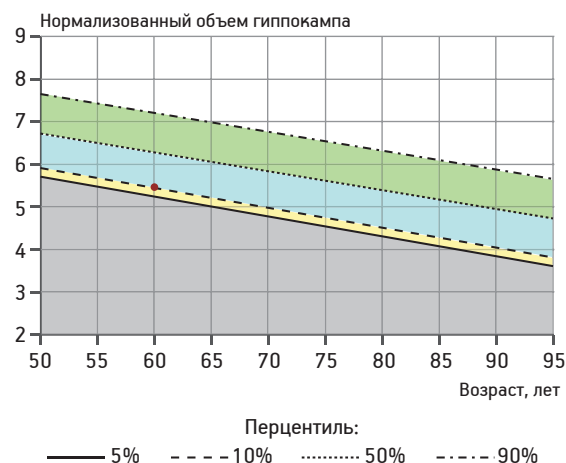


Рис. 2. Соответствие размера гиппокампа возрасту. Точка, соответствующая значению 5,51 на данном графике, является значением нормализованного объема гиппокампа у пациента С. и лежит в области 10-го перцентилля; это означает, что у 90% людей данного возраста объем гиппокампа больше, чем у пациента С.

Литература

1. Байков Д.Э., Гизатуллин Р.Р., Шаймарданова К.Р. и др. Определение размеров структур головного мозга с использованием воксельной морфометрии // Уральский мед. журн. 2017. № 9. С. 17–21.
2. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2004. Т. 104. № 3. С. 73–79.
3. Полякова Т.А., Араблинский А.В. Нейровизуализационные и молекулярные биомаркеры деменции // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117. № 6. С. 16–22.
4. Семенов Д.Г., Беляков А.В. Естественное когнитивное старение: обзор последних исследований на нечеловекообразных приматах // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 6. С. 23–33.
5. Augimeri A., Cherubini A., Cascini G.L. et al. CADA — computer-aided DaTSCAN analysis // EJNMMI Physics. 2016. Vol. 3. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0140-9>
6. Cordonnier C. Brain Microbleeds and Alzheimer's Disease: Clinical Significance of Brain Microbleeds // Brain. 2011. Vol. 134. № 2. P. 335–344.
7. Daroff R.B., Jankovic J., Mazziotta J. et al. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 7th ed. London: Elsevier, 2016.
8. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis // Brit. med. J. 2010. Vol. 341. P. 36–66.
9. Devineni B., Onyike C.U. Young-onset dementia epidemiology applied to neuropsychiatry practice // Psychiat. Clin. North Amer. 2015. Vol. 38. № 2. P. 233–248.

10. Filippi M., Agosta F. MRI of non-Alzheimer's dementia: current and emerging knowledge // *Curr. Opin. Neurol.* 2018. Vol. 31. № 4. P. 405–414.
11. Frederiksen K.S. Vascular dementia // *Ugeskr. Laeger.* 2017. Vol. 179. № 12. P. 21–28.
12. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias // *Rev. Neurol.* 2018. Vol. 66. № 11. P. 377–386.
13. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 88–106.
14. Goos J.D., Van Der Flier W.M., Knol D.L. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibilityweighted magnetic resonance imaging // *Stroke.* 2011. Vol. 42. P. 1894–1900.
15. Haller S., Garibotto V., Kovari E. Neuroimaging of dementia in 2013: what radiologists need to know // *Europ. Radiol.* 2013. Vol. 23. № 12. P. 3393–3404.
16. Haller S., Kovari E., Herrmann F.R. Do brain T2/FLAIR white matter hyperintensities correspond to myelin loss in normal aging? A radiologicneuropathologic correlation study // *Acta Neuropathol. Commun.* 2013. Vol. 1. P. 10–14.
17. Holden S.K., Bettcher B.M., Pelak V.S. Update on posterior cortical atrophy // *Curr. Opin. Neurol.* 2020. Vol. 33. P. 68–73. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000767>
18. Kuruppu D.K., Matthews B.R. Young-onset dementia // *Seminars Neurol.* 2013. Vol. 33 № 4. P. 365–385.
19. Masters C.L., Bateman R., Blennow K. et al. Alzheimer's disease // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. Vol. 15. № 1. P. 15056.
20. Meguro K. Vascular lesions in mixed dementia, vascular dementia, and Alzheimer disease with cerebrovascular disease: the Kurihara Project // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 15. № 322. P. 157–160
21. Murray A.D., Staff R.T., McNeil C.J. et al. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarker-softcerebrovascular and Alzheimer's diseases // *Brain.* 2011. Vol. 134. P. 3687–3696.
22. Ngo J., Holroyd-Leduc J.M. Systematic review of recent dementia practice guidelines // *Age Ageing.* 2015. Vol. 44. № 1. P. 25–33.
23. Reith W. Imaging for dementia // *Radiology.* 2015. Vol. 55. № 5. P. 376–377.
24. Staffaroni A.M., Elahi F.M., McDermott D. et al. Neuroimaging in Dementia // *Seminars Neurol.* 2017. Vol. 37. № 5. P. 510–537.
25. Wu J. Microbleeds and lacunar infarcts in the Rotterdam Scan Study // *J.A.M.A. Neurol.* 2011. Vol. 68. № 10. P. 1344–1345.
26. Yamada M., Komatsu J., Nakamura K. et al. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions // *J. Mov. Disord.* 2019. Vol. 8. P. 48–52.

Поступила в редакцию 15.06.2020
После доработки 16.06.2020
Принята к публикации 07.07.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1088–1094

L. R. Ahmadeeva¹, D. E. Baikov¹, R. R. Valitova², E. V. Ekusheva^{3,4},
V. B. Voitenkov^{3,5}, M. I. Filimonov⁶, O. V. Davidian⁶

NEUROIMAGING FOR THE DIAGNOSIS OF DEMENTIA

¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., Ufa 450008, e-mail: la@ufaneuro.org;

² Military Medical Hospital of the Ministry of Internal Affairs in Bashkortostan Republic, 62/a Pushkin str.,

Ufa 450076; ³ Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia,

91 Volokolamskoye shosse, Moscow 125371; ⁴ Belgorod State National Research University,

85 Pobedy str., Belgorod 308015; ⁵ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases,

9 Professor Popov str., St. Petersburg 197022; ⁶ Research Medical Center «Gerontology»,

116 build. 1 (of. 321) Volokolamskoye shosse, Moscow 125371

Development of laboratory diagnosis and neuroimaging revealed some biomarkers for in vivo diagnosis of the most common forms of dementia (Alzheimer's disease, Lewy body dementia and vascular dementia) for their differential diagnosis. Structural changes found using magnetic resonance imaging (MRI) are significant for the prognosis of the cognitive decline. Cerebral microbleeds are an available adjuvant diagnostic marker, which increases the diagnostic value of leukoaraiosis that suggests the development of cerebral amyloid angiopathy or hypertensive microangiopathy, especially in cases of mixed causes of dementia and severe cognitive deficits. We describe our own clinical case and the results of digital voxel hippocampometry as an example of effective usage of neuroimaging for the differential diagnosis of dementia.

Key words: neuroimaging, magnetic resonance tomography, dementia, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, hippocampometry

О. А. Гизингер¹, В. И. Долгова², Н. В. Мамылина², Н. В. Черток³

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАВМУ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

¹ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, 117049, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: ogizinger@gmail.com; ² Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080, Челябинск, пр. В. И. Ленина, 69; ³ Областная клиническая больница № 3, 454021, Челябинск, пр. Победы, 287

Цель исследования — изучить влияние различных способов реабилитации после перелома лучевой кости в типичном месте на вариабельность ритма сердца и состояние факторов врожденного иммунитета, содержание *IL-1*, *-2*, *-4*, *-6*, *-8*, *-10* у женщин пожилого возраста. У 50 женщин (средний возраст — 63,5±1,5 года) изучены показатели спектрального анализа ритма сердца на 3-и, 7-е, 14-е сутки реабилитационных процедур. Состояние клеточных факторов врожденного иммунитета оценивали по фагоцитарной активности и кислородзависимому метаболизму нейтрофильных гранулоцитов в тесте восстановления нитросинего тетразолия. Цитокиновый статус включал определение *IL-1*, *-2*, *-4*, *-6*, *-8*, *-10* методом ИФА. Для проведения статистического анализа проведено вычисление критерия Шапиро—Уилка, односторонний точный критерий Фишера, *t*-критерий Стьюдента. Показано, что под влиянием реабилитационных мер с использованием метода постизометрической миорелаксации происходит снижение вариабельности ритма сердца у женщин пожилого возраста, восстановление баланса между симпатическим и парасимпатическими отделом вегетативной нервной системы, нормализация функционально-метаболического статуса нейтрофильных гранулоцитов и *Th1/Th2* лимфоцитов. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение метода постизометрической миорелаксации в комплекс реабилитационных мер при переломах лучевой кости в типичном месте.

Ключевые слова: женщины пожилого возраста, перелом, вариабельность ритма сердца, нейтрофильные гранулоциты, цитокины

На повреждения дистального метаэпифиза лучевой кости приходится до 25 % переломов длинных трубчатых и 66–90 % повреждений костей предплечья, из которых 52 % составляют внутрисуставные, а также оскольчатые переломы. Согласно статистическим данным, у женщин старше 60 лет перелом лучевой кости в типичном месте

встречается в 4–6 раз чаще, чем у мужчин той же возрастной группы [11].

В пожилом возрасте наиболее частыми причинами травм и длительного посттравматического периода являются гормональные нарушения в виде снижения концентрации эстрогенов, нарушение минерального состава костной ткани, повышенная ломкость и хрупкость костей [8], дисфункции факторов антимикробной защиты, дисбаланс нутриентов, влияние неблагоприятных экзогенных факторов [17]. Травмы сопровождаются существенными изменениями в иммунной системе — неспецифической активацией и дезадаптацией иммунной системы в период первичных посттравматических реакций и осложнений [4]. Характерной особенностью этого периода является посттравматическая иммуносупрессия, снижающая качество жизни [9]. Доказано влияние иммунной системы на скорость и качество восстановительных процессов опорно-двигательного аппарата [5]. Известно, что нейтрофильные гранулоциты первыми мигрируют из маргинального пула в очаг воспаления, от их активности зависит длительность патологического процесса [3].

Неприятным звеном патогенеза является то, что женщины пожилого возраста, перенесшие травму верхней конечности, находясь в постиммобилизационном периоде, испытывают эмоциональное напряжение, которое влияет на функционирование сердечно-сосудистой и нервной систем [15]. Для адекватной оценки параметров сердечной деятельности в этом возрастном периоде необходимо владеть точной клинико-лабораторной информацией. Под влиянием эмоционального стресса, вследствие травмы, на фоне имеющийся патологии сердечно-сосудистой системы могут быть выявлены различные вегетативные нарушения.

Правильно подобранная стратегия реабилитации является эффективным методом повышения качества жизни пожилого человека [7]. При этом любая, *de novo* предлагаемая методика должна быть проанализирована с учетом ее влияния на все звенья патогенеза у лиц пожилого возраста. Исследований, посвящённых изучению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, параметров сердечно-сосудистой, иммунной систем при травмах недостаточно, имеющиеся мало систематизированы, поэтому актуальна цель исследования — изучение влияния различных способов реабилитации на вариабельность ритма сердца, состояние факторов врожденного и адаптивного иммунитета у женщин пожилого возраста, перенесших травму верхней конечности в типичном месте.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Городской клинической поликлиники № 5 (Челябинск) с участием 50 женщин (средний возраст — $63,5 \pm 1,5$ года), находящихся в постиммобилизационном периоде с диагнозом перелома дистального метаэпифиза лучевой кости. Добровольное информированное согласие получено от всех участников исследования в соответствии с приказом МЗ РФ № 266 от 19.07.2003, приказом Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.2006. Процесс консолидации перелома оценивали рентгенологически с использованием диагностического комплекса «Dixion Redikom» (Россия).

Критерии исключения: артериальная гипертензия выше II степени, нарушения сердечного ритма, эндокринно-метаболические расстройства, аутоиммунные заболевания, патология ЦНС, онкологические и гинекологические заболевания, острые инфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании.

ИМТ у обследуемых женщин составил 28,4 (классификация ожирения по ИМТ), коэффициент физической активности — $1,41 \pm 0,12$, что свидетельствовало о низкой физической активности. Сопутствующим заболеванием у включённых в исследование была артериальная гипертензия I степени (САД — $140 \pm 4,25$, ДАД — $90 \pm 2,20$ мм рт. ст.). Общеклинические лабораторные исследования были проведены в федеральной лаборатории ООО «Лаборатория Гемотест» (ОГРН 1027709005642, лицензия № ЛО-50-01-009799 от 19.06.2018). Реализация технологи-

ческого процесса в ООО «Лаборатория Гемотест» отвечает требованиям международного стандарта менеджмента качества (ISO: 15189:2007 и ISO: 9001:2015). Участники исследования пользовались индивидуально подобранной врачом-кардиологом схемой гипотензивной терапии, позволяющей проводить реабилитационные мероприятия без ущерба для здоровья.

Из 50 женщин, включенных в исследование методом случайной выборки, было сформировано две группы (контрольная и основная) по 25 женщин в каждой. Женщины контрольной группы занимались по классической методике лечебной физической культуры (ЛФК) для восстановления мобильности в лучезапястном суставе [12]. Для реабилитации пациенток основной группы был использован комплекс ауторелаксирующих упражнений (КАУ), основанный на методике реабилитации постизометрической миорелаксации, являющейся одной из разновидностей щадящей мануальной терапии [9]. Реабилитационные мероприятия с использованием метода постизометрической миорелаксации заключались в гидротермическом воздействии на область травмированного сустава. Сущность метода заключалась в погружении конечности до половины предплечья в емкость с водой 37°C 3 раза в день по 20 мин — утром после сна, днем и за 3 ч до сна. В период реабилитационного метода пациентам было рекомендовано воздержаться от еды в течение 1,5–2 ч до процедуры и после неё.

Иммунологические методы включали оценку поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, взятой из локтевой вены утром натощак [1]. Кислородзависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов изучали по интенсивности восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в диформазае в НСТ-тесте по методу А. Н. Маянского. Концентрацию IL-1, -2, -4, -6, -8, -10 в сыворотке крови проводили с применением тест-систем НПО «Вектор» (Россия), уровень цитокинов выражали в пг/мл [10]. Исследования проводили на 3-й, 7-й, 14-й день реабилитационных процедур, фоновым уровнем служили показатели до начала исследования.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и точного количественного анализа периодических процессов в сердечном ритме был проведен спектральный анализ с последующим изучением полученных ритмограмм. Интерпретацию данных осуществляли в соответствии со стандартами Европейского кар-

диологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии с выявлением следующих спектральных компонентов, отражающих частотный состав: общая мощность спектра колебаний кардиоритма (TP , $мс^2/Гц$); волновые структуры высокочастотной (HF), низкочастотной (LF), очень низкочастотной (VLF) областей спектра (в абс. ед. мощности, $мс^2/Гц$); отношение низкочастотной составляющей к высокочастотной составляющей спектра (LF/HF).

Для обработки результатов была использована программа Statistica 10.0 for Windows. Формат представления данных $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение признака, m — стандартная ошибка среднего. Анализ данных на нормальность распределения проведён с использованием критерия Шапиро—Уилка, для проверки однородности дисперсий — Levene's Test. Для статистического анализа проведено вычисление одностороннего точного критерия Фишера, t -критерия Стьюдента, уровень значимости $p < 0,05$ (доверительная вероятность $> 0,95$).

Результаты и обсуждение

Изменение сердечного ритма — универсальная реакция организма на внешние и внутренние воздействия, например на травмирование сегмента тела. Реакция сердечно-сосудистой системы на травму отражает результат происходящих многочисленных посттравматических влияний на деятельность сердца [5]. Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у женщин в начале постиммобилизационного периода находились в пределах нормы, что свидетельствует о балансе регуляторных систем и центральных механизмов управления ритмом сердца (рис. 1).

Через 3 сут занятий у женщин основной группы выявлено уменьшение общей мощности спектра сердечного ритма на 11,9% ($p < 0,05$); абсолютной мощности VLF -компонента — на 9,4% ($p < 0,05$); абсолютной мощности LF -компонента — на 10,8% ($p < 0,05$); абсолютной мощности HF -компонента — на 18,9% ($p < 0,05$) по сравнению с фоновым уровнем (рис. 2, 3, 4).

На 3-й день исследования у женщин основной группы на 16,3% увеличился аддитивный вклад гуморально-метаболических влияний в формирование сердечного ритма ($\%VLF$), $p < 0,05$; повысилась доля LF -компонента на 31,8% ($p < 0,05$); при уменьшении вклада высокочастотных колебаний (HF) в формирование спектральной мощно-

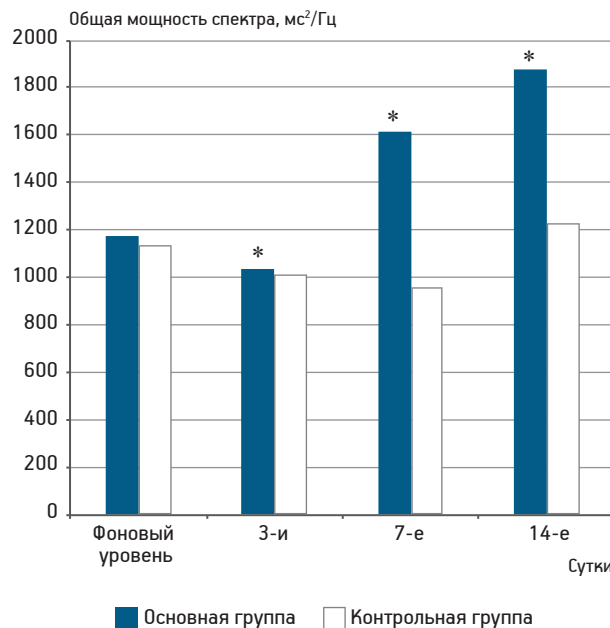


Рис. 1. Общая мощность спектра сердечного ритма в динамике у пациенток обеих групп.

Здесь и на рис. 2–4: фоновый уровень — показатели в первые сутки после перелома

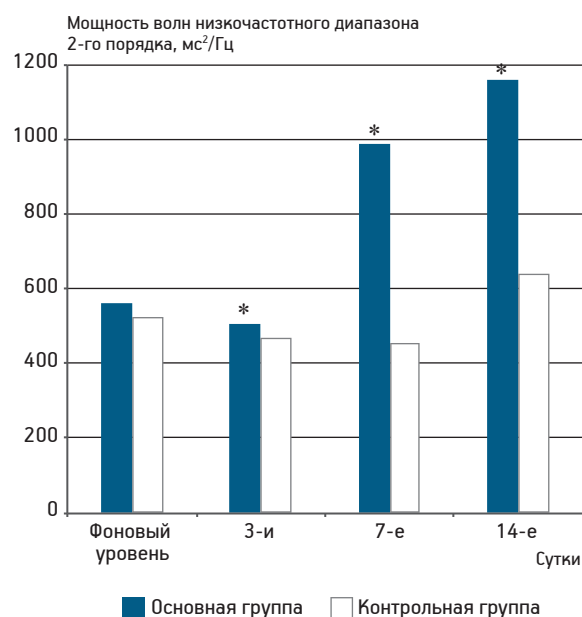


Рис. 2. Мощность волн низкочастотного диапазона 2-го порядка в динамике у пациенток обеих групп.

Здесь и на рис. 3, 4: * достоверные различия между показателями основной и контрольной групп в сроки наблюдений 3, 7, 14 сут

сти на 33,3% ($p < 0,05$) увеличился коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) на 9,9% ($p < 0,05$) по сравнению с фоном, коэффициент вагосимпатического баланса понизился на 8,9% ($p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей стрессорной нагрузке на организм. Через 3 сут занятий

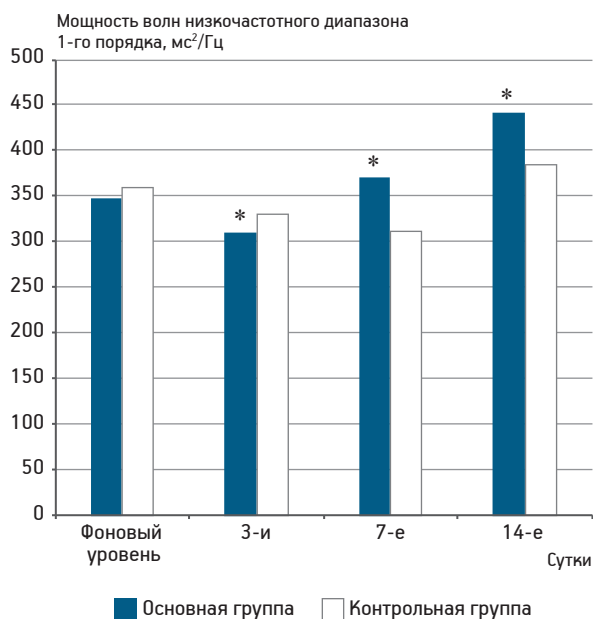


Рис. 3. Мощность волн низкочастотного диапазона 1-го порядка в динамике у пациенток обеих групп

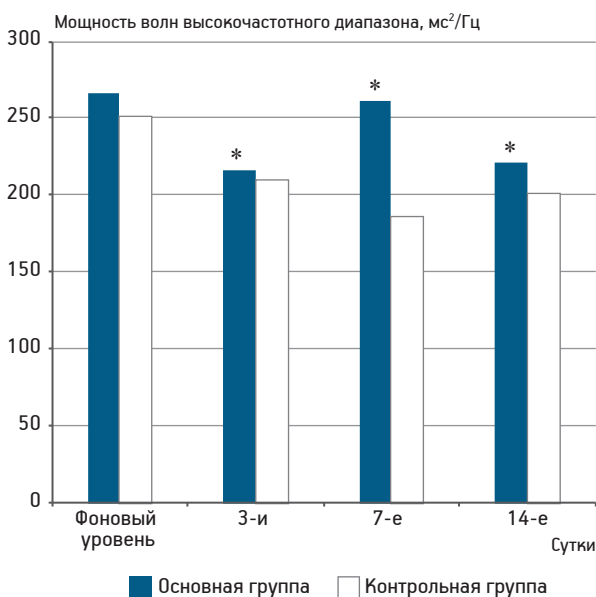


Рис. 4. Мощность волн высокочастотного диапазона в динамике у пациенток обеих групп

по методике ЛФК общая мощность спектра уменьшилась на 10,7% ($p < 0,05$); абсолютная мощность VLF-, LF-, HF-компонентов — на 9,8; 7,8; 16,6% соответственно ($p < 0,05$). Относительный вклад высокочастотных колебаний в формирование спектральной мощности уменьшился на 30,4% ($p < 0,05$) по сравнению с фоновым, что свидетельствует о большей терапевтической эффективности метода КАУ по сравнению с ЛФК. Стрессовое состояние, сопровождающее нарушение целостности костной ткани, вызывает нарушение иммун-

ного гомеостаза, снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови [11].

Нами отмечено повышение общего количества лейкоцитов периферической крови у пациенток контрольной группы на 15,9% и на 17,1% — у пациенток основной группы при снижении их фагоцитарной активности на 10,7 и 9,9% соответственно, кислородзависимого метаболизма в спонтанной реакции восстановления НСТ в диформазаз — на 13% в контрольной группе, на 12,5% — на 3-и сутки наблюдений. В индуцированной латексом реакции восстановления НСТ в диформазаз в гранулах нейтрофильных гранулоцитов проходило на 15% эффективнее в основной группе на 7-й день и на 9% — на 14-й день лечения относительно показателей контрольной группы. Полагаем, что обнаруженные нами изменения клеточных факторов врожденного иммунитета связаны с преобладанием при травме провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-6, снижением IL-2, повышением IL-4, IL-10, регулирующих активность фагоцитирующих клеток. Данные изменения укладываются в патогенетическую схему иммунного ответа, где при нарушении целостности кости и возрастном опустошении лимфоидных структур коркового слоя тимуса нарушается баланс цитокинов, снижается антимикробная защита [4]. Результаты, полученные в ходе исследования, показали, что у женщин с переломом лучевой кости в типичном месте в первые 3 сут повышается IL-1 β , IL-8 (рис. 5, 6). Повышение концентрации провоспалительных цитокинов в первые дни лечения связано, во-первых, с травматическим стрессом, во-вторых, с усилением активности нейтрофильных гранулоцитов, основных продуцентов данных цитокинов [18].

IL-6 является чувствительным маркером повреждения тканей, поэтому его оценка является крайне важной. У женщин основной группы во время терапевтических мер происходила нормализация IL-6, что является хорошим прогнозом и свидетельствует в пользу метода КАУ (рис. 7).

Фоновая концентрация IL-2 претерпевала изменения при различных схемах терапии. В основной группе количество этого цитокина возрастало, что свидетельствует об усилении иммунного контроля над процессами репарации [13]. В контрольной группе наблюдали снижение IL-2 на 3-й и 7-й день наблюдений и его незначительное повышение на 14-й день. У пациенток с переломом лучевой кости в типичном месте выявлена активация Th2-

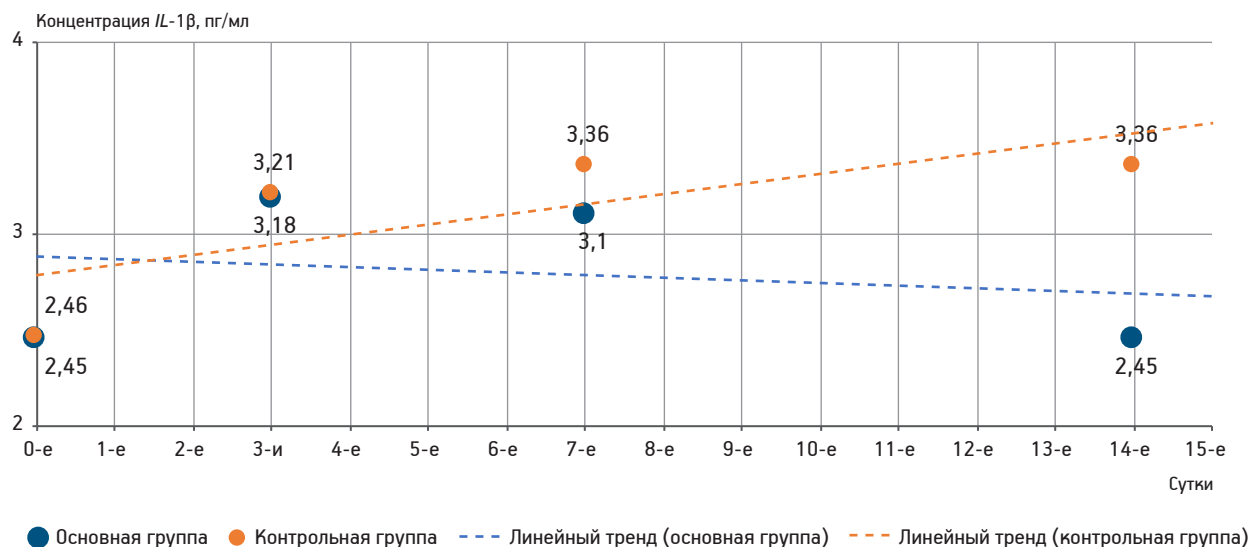


Рис. 5. Концентрация IL-1 β в сыворотке крови у пациенток обеих групп в динамике

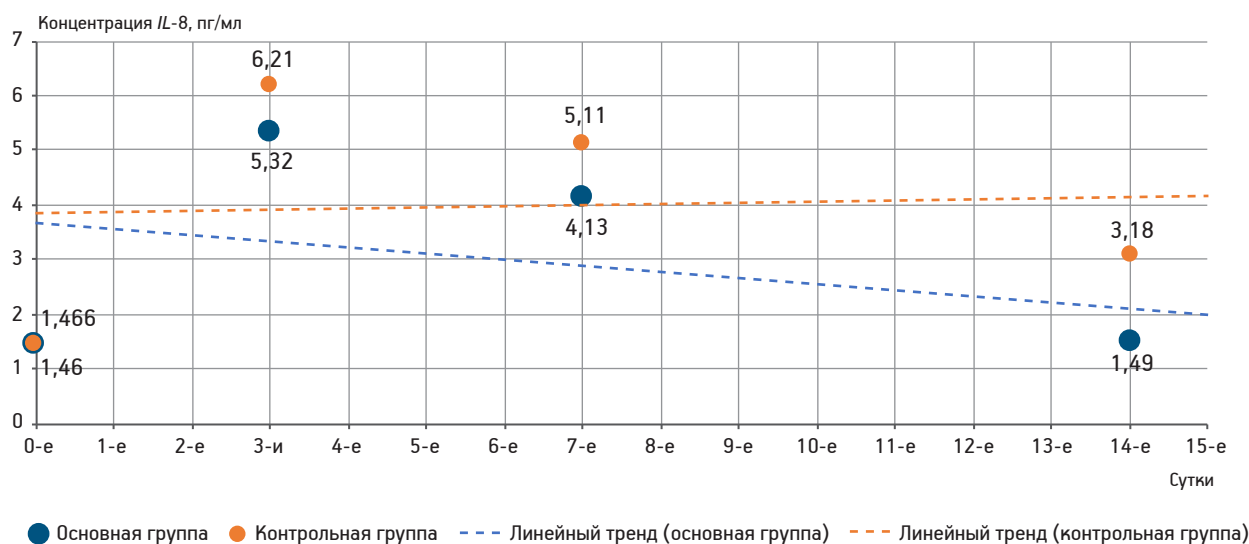


Рис. 6. Концентрация IL-8 в сыворотке крови у пациенток обеих групп в динамике

лимфоцитов в течение всего периода заболевания, о чем свидетельствует высокая концентрация IL-4 и IL-10 в периферической крови. Повышение концентрации IL-4 к периоду реконвалесценции обусловлено проградентным усилением активности Th2-лимфоцитов [16].

На 3-и сутки реабилитационных мероприятий выявлено снижение общей мощности спектра, абсолютной мощности HF-колебаний в обеих группах сравнения по отношению к фону. Зарегистрировано относительное снижение вагусной активности, развитие парасимпатической недостаточности, нарушение качественного и количественного состава фагоцитирующих клеток, дисбаланс Th1/Th2 цитокинов. Выявленные процессы могут быть связаны с эмоциональным и посттравматическим

стрессом. В структуре спектральной мощности сердечного ритма наблюдали относительное преобладание волн медленного периода, что свидетельствует об относительном повышении активности симпатико-адреналовой системы. На фоне незначительного уменьшения показателей абсолютной спектральной мощности VLF-компонента выявлено преобладание гуморально-метаболических влияний и увеличение их аддитивного вклада в формирование сердечного ритма.

Полученные результаты соответствуют возможностям парасимпатической нервной системы, участвующей в регуляции сердечной деятельности в минимальном объеме по сравнению с условиями стресса. С биологической точки зрения при стрессе сердце должно развить максимальную произво-

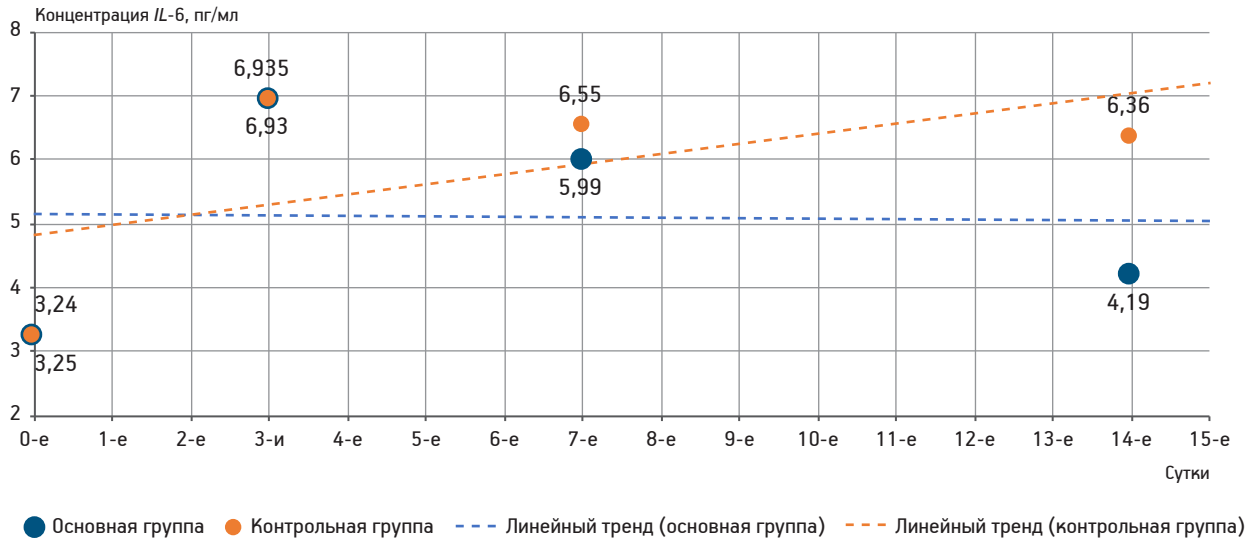


Рис. 7. Концентрация IL-6 в сыворотке крови у пациенток обеих групп в динамике

дительность. Функция высших центров, генерирующих *LF* и *VLF*-волны, направлена на создание более экономного режима работы сердца [14]. При различных изменениях функционального состояния организма, например при травме, ортостазе, абсолютная мощность *LF*-колебаний уменьшается, а их относительная доля в общей мощности спектра увеличивается. При стрессе абсолютная мощность низкочастотных колебаний имеет отрицательную корреляцию с показателями активности симпатической нервной системы и положительную — с маркерами парасимпатической активации [9]. Наблюдаемое нами при стрессе увеличение мощности *LF*-волн свидетельствует об ослаблении активности ядра блуждающего нерва, стрессовая ситуация является триггером снижения общей мощности спектра, абсолютной мощности *HF*-колебаний, что сопровождается развитием парасимпатической недостаточности [5]. В структуре спектральной мощности сердечного ритма наблюдается относительное преобладание волн медленного периода, что свидетельствует об относительном повышении активности симпатико-адреналовой системы. Выявленное снижение текущего функционального состояния сердечной деятельности, избыточная активация симпатико-адреналовой системы и снижение тонуса парасимпатической системы являются патогенетической основой развития иммунной дезадаптации.

Полученные данные исследования ритма сердца у женщин обеих групп на 3-и сутки реабилитационного периода свидетельствуют о включении в процесс управления сердечным ритмом централь-

ного контура регуляции, что означает смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания активности симпатического отдела вегетативной нервной и иммунной систем. На это же указывает и увеличение ЧСС, значений *VLF* и *LF* и одновременное снижение вклада дыхательных волн в суммарную мощность колебаний сердечного ритма в данных группах женщин. Наблюдаемое снижение общей мощности спектра на фоне повышенной симпатико-адреналовой активности и недостаточной реактивности парасимпатической нервной системы, иммунных дисфункций является маркером нарастающего стресса, который испытывали женщины в начале реабилитационного периода после снятия иммобилизирующей повязки.

На 7-е и 14-е сутки занятий по методу КАУ показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма достоверно отличались от данных у женщин контрольной группы: общая мощность спектра, абсолютная мощность *LF*-, *HF*-, *VLF*-компонентов были выше; показатели аддитивного вклада гуморально-метаболических влияний в формирование сердечного ритма (*%VLF*), относительной доли *LF*-компонента были ниже; относительный вклад высокочастотных колебаний (*HF*) в формирование спектральной мощности был больше в 2 раза и на 66,9% соответственно, ($p < 0,05$); коэффициент вагосимпатического баланса был достоверно ниже ($p < 0,05$). Анализ средних сроков иммобилизации и нетрудоспособности у женщин с переломом лучевой кости в типичном месте в основной группе составил $29,65 \pm 5,86$ дня, в контрольной — $30,37 \pm 5,15$ ($p < 0,05$). Средние

сроки нетрудоспособности в основной группе — $29,45 \pm 1,25$ дня, в контрольной — $38,56 \pm 4,63$ ($p < 0,05$).

Проблема травматизма в пожилом возрасте чрезвычайно актуальна. Частыми осложнениями после подобных переломов являются контрактуры лучезапястного сустава и суставов пальцев кисти, атрофия мышц плеча и предплечья [2]. Деструктивные процессы в тканях верхней конечности после перелома могут изменять спинномозговые вегетативные рефлексы, определяемые нарушением баланса между центральными и периферическими механизмами регуляции висцеральных систем, включая деятельность нервной и сердечно-сосудистой систем [17]. Выявленные изменения показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма указывают на «напряженность» в регуляторном обеспечении сердечно-сосудистой системы в первую неделю реабилитации и отражают степень влияния мышц травмированной верхней конечности, плечевого пояса, рефлекторно-сегментарно связанных с системой кровообращения [6]. При отсутствии адекватного двигательного режима в период иммобилизации верхней конечности, наряду с доминирующим числом статических нагрузок на противоположную конечность, перелом является стрессорным фактором, приводящим в комплексе с травматическим компонентом к иммунному дисбалансу [2].

Повторяющиеся эпизоды болевого синдрома на начальных этапах постиммобилизационного периода связаны с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, запускающих «порочный круг» в череде событий, провоцирующих стресс при переломе лучевой кости в типичном месте. В результате изменений в ткани верхней конечности наблюдается перераспределение капиллярного кровотока, что уменьшает емкость сосудистого ложа, с одной стороны, и снижает эластичность стенок сосудов за счет повышения давления — с другой. Возникающие нарушения в сосудистом и капиллярном кровотоках могут приводить к артериальной гипоксии верхней конечности, в результате рефлекторно усиливается ток крови, увеличивается минутный объем сердца и может измениться функция сердечно-сосудистой и иммунной систем [10]. Эффективность комплексов реабилитации методом КАУ у женщин, перенесших травму верхней конечности, выражается нормализацией регуляторного обеспечения ритма сердца, увеличением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, снижением уровня провос-

палительных цитокинов, нормализацией функций фагоцитов, что в целом можно трактовать как повышение адаптационных возможностей организма.

Выводы

При переломе лучевой кости в типичном месте наблюдается нарушение поглотительной стадии фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, их киллинговой активности. Восстановление показателей происходит на 14-й день постиммобилизационного периода при использовании комплекса ауторелаксирующих упражнений.

У пациентов с переломом лучевой кости в типичном месте выявлена активация Th2-лимфоцитов в течение всего периода заболевания, о чем свидетельствует высокая концентрация IL-4 и IL-10 в периферической крови. Нормализация баланса Th1/Th2 происходит при включении в реабилитационный процесс комплекса ауторелаксирующих упражнений.

В течение 1-й недели постиммобилизационного периода у женщин с переломом лучевой кости в типичном месте выявлены проявления эмоционального стресса, выражающиеся в изменении показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма — снижении общей мощности спектра, абсолютной мощности HF-колебаний, что сопровождалось относительным снижением вагусной активности и развитием парасимпатической недостаточности.

Динамика показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов основной группы свидетельствует о меньшей стрессорной нагрузке на сердечно-сосудистую систему в период реабилитации, повышении адаптационных возможностей организма под влиянием комплекса ауторелаксирующих упражнений.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гизингер О.А., Ишлахтина К.Г., Колесников О.Л. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы периферической крови доноров в условиях эксперимента // Иммунология. 2009. № 5. С. 263–267.
2. Гизингер О.А. Роль физиотерапевтических воздействий в коррекции дисфункций факторов противомикробной защиты организма (обзор литературы) // Вестн. новых мед. технол. 2011. Т. 18. № 4. С. 123–128.
3. Долгова В.И., Гизингер О.А., Мамылина Н.В. Изменения иммунного и антиоксидантного статуса и роль витамина D в их коррекции у педагогов пожилого возраста // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 695–702.
4. Мамылина Н.В., Белоусова Н.А., Черток Н.В. Влияние комплекса ауторелаксирующих упражнений (КАУ)

на функциональные показатели подвижности лучезапястного сустава у женщин, перенесших травму верхней конечности // Учен. записки ун-та им. П.Ф.Лесгафта. 2014. Т. 115. № 9. С. 87–91.

5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002.

6. Сабирьянов А.Р. Особенности частотно-временных характеристик вариабельности ритма сердца у женщин в возрастных группах от 8 к 55 годам // В сб.: Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение: Материалы V Всерос. симпозиума / Отв. ред. Р.М.Баевский, Н.И.Шлык. Ижевск: Удмуртский ун-т, 2011. С. 157–165.

7. Усков Г. В., Шорин Г.А. Применение оздоровительной физической культуры и массовых видов спорта в режиме жизни различных групп населения: Метод. рекомендации. Челябинск, 2003. С. 17.

8. Черток Н.В., Гизингер О.А., Мамылина Н.В. Реоэнцефалографические показатели в постиммобилизационном периоде у женщин в постменопаузе с переломом лучевой кости // Врач. 2016. №. 4. С. 63–68.

9. Щербатых Ю.В. Психология стресса. М.: Эксмо, 2008.

10. Hashimoto T., Hiruta H., Yamada Y. Changes in cytokines during perioperative period of hip arthroplasty in patients older than 80 years of age // Masui. 2003. Vol. 52. P. 1214–1217.

11. Iulov V. V., Golubev V. G., Kosachenko A. G. et al. Treatment of unstable fractures of distal metaepiphysis of radial bone in elderly patients // Chirurgia. 2013. Vol. 4. P. 55–58.

12. Patel R., Blake G. M., Fogelman I. An evaluation of the United Kingdom National Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dualenergy X-ray absorptiometry // Osteoporos Int. 2004. Vol. 15. № 6. P. 497–504.

13. Semenova I. V., Gizinger O. A., Ziganshina O. R. et al. The influence of ultrasonic radiation on the factors of antimicrobial resistance in the women of reproductive age presenting with mycoplasma infection of the urogenital tract // Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 2012. Vol. 2. P. 23–27.

14. Szczechowicz J., Pieniazek M. Restoration of hand function and ability to perform activities of daily living following surgery for carpal tunnel syndrome // Ortop. Traumatol. Rehab. 2008. Vol. 10. № 2. P. 152–167.

15. Stojmenski S., Merdzanovski I., Gavrilovski A. et al. Treatment of Decubitus Ulcer Stage IV in the Patient with Polytrauma and Vertical Share Pelvic Fracture, Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) and Faecal Management System: Case Report // Open Acc. Maced. J. Med. Sci. 2017. Vol. 5. № 3. P. 349–351.

16. Trackhy R. E., Fors T. D., Pickart L., Uno H. The hair follicle-stimulating properties of peptide copper complexes. Results in C3H mice // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991. Vol. 642. № 10. P. 468–469.

17. Szabo R. M. Common hand problems. Philadelphia, 2012.

18. Trackhy R. E., Fors T. D., Pickart L., The hair follicle-stimulating properties of peptide copper complexes. Results in C3H mice // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991. Vol. 642. № 10. P. 468–469.

Поступила в редакцию 24.07.2020

После доработки 07.08.2020

Принята к публикации 28.09.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1095–1102

О. А. Гизингер¹, В. И. Долгова², Н. В. Мамылина², Н. В. Черток³

INFLUENCE OF VARIOUS WAYS OF REHABILITATION ON FUNCTIONAL AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS OF THE ORGANISM OF MATERIALS OF MATURITY AGED BY AN EXTREME INJURY

¹ Peoples' Friendship University, Medical Institute, 6 Miklukho-Maklay str., Moscow 117049,

e-mail: ogizinger@gmail.com; ² South Ural State Humanitarian and Pedagogical University,

69 V. I. Lenin pr., Chelyabinsk 454080; ³ Regional Clinical Hospital № 3, 287 pr. Pobedy, Chelyabinsk 454021

The purpose of the study is to study the effect of various methods of rehabilitation after a fracture of the radius in a typical location on the heart rate variability and the state of innate immunity factors, the content of *IL-1*, *-2*, *-4*, *-6*, *-8*, *-10* in elderly women. In 50 women at the age of $63,5 \pm 1,5$ years, the indicators of the spectral analysis of the heart rhythm were studied on the 3, 7, 14 days of rehabilitation procedures. The state of the cellular factors of innate immunity was assessed by the phagocytic activity and oxygen-dependent metabolism of neutrophilic granulocytes in the nitric blue tetrazolium reduction test. The cytokine status included the determination of *IL-1*, *-2*, *-4*, *-6*, *-8*, *-10* by enzyme immunoassay. For the statistical analysis, the Shapiro—Wilks test, one-sided Fisher's exact test, and Student's *t* test were calculated. It has been shown that the influence of rehabilitation measures using the method of post-isometric muscle relaxation decreases the heart rate variability of elderly women, restores the balance between the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, normalizes the functional and metabolic status of neutrophilic granulocytes and *Th1/Th2* lymphocytes. The results obtained allow us to recommend the inclusion of the method of post-isometric muscle relaxation in the complex of rehabilitation measures for fractures of the radius in a typical place.

Key words: elderly women, fracture, heart rate variability, neutrophilic granulocytes, cytokines

А. А. Зарудский^{1,2}, К. И. Прощаев³, Е. А. Перуцкая¹,
Д. Н. Перуцкий^{1,2}, Е. С. Кравченко⁴, М. В. Силютин⁵

СИНДРОМ ПАДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9;

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Медицинский институт, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: zarudskya@mail.ru; ³ Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; ⁴ Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620043, Екатеринбург, Верх-Исетский район, ул. Соболева, 25;

⁵ Воронежский государственный медицинский университет, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

В настоящее время значительно увеличилось число больных пожилого и старческого возраста с систолической ХСН. В этой категории пациентов существенное значение для прогноза и качества жизни могут играть гериатрические синдромы. Синдром падений является одним из ведущих гериатрических синдромов, способных влиять на качество жизни и прогноз у больных с данной патологией. Целью нашей работы явилось изучение распространенности синдрома падений у пациентов 65 лет и старше с систолической ХСН и выявление у них предикторов развития падений. Основную группу ($n=240$) составили пациенты 65 лет и старше с ХСН с ФВ $<50\%$; контрольную ($n=200$) — больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями того же возраста без признаков ХСН и при отсутствии снижения ФВ и значимой клапанной патологии. В основной группе выявлено достоверно большее число пациентов, страдающих падениями и эквивалентами падений. Доказана высокая предсказательная роль теста стояния на одной ноге в данной группе пациентов; выявлено достоверное снижение времени стояния на одной ноге при сравнении с больными контрольной группы. Снижение ФВ $<50\%$ повышает риск падений в 1,56 раза ($p=0,022$), но при этом не определяется достоверной корреляции значения ФВ и риска падений. Риски падений достоверно коррелируют со степенью гипертрофии ЛЖ, выраженностью нарушений диастолической функции у пациентов 65 лет и старше с систолической ХСН.

Ключевые слова: падения, систолическая хроническая сердечная недостаточность, тест стояния на одной ноге

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из ведущих проблем современной медицины. При этом совершенствование методов профилактики сердечно-сосудистых событий и увеличение продолжительности жизни приводит к непрерывному увеличению числа больных по-

жилого и старческого возраста с ХСН. По всем существующим прогнозам, количество таких пациентов во всем мире и в нашей стране продолжает неуклонно расти [2].

В последние десятилетия достигнут серьезный прогресс в ведении пациентов с ХСН и сниженной сократимостью миокарда ЛЖ. Современная медикаментозная терапия, дополнительные средства (кардиовертер-дефибриллятор, ресинхронизирующая терапия) позволяют улучшить прогноз у этой категории больных. Вместе с тем, эта разница несколько нивелируется у пациентов старших возрастных групп [3].

Одной из причин, способствующих снижению прогностической значимости эффективной терапии, является наличие у таких пациентов неблагоприятных гериатрических синдромов, в том числе синдрома падений, который является важнейшей проблемой современного здравоохранения. Падения могут быть важной причиной летальности пациентов старшего возраста, особенно если учитывать не столько непосредственную смерть в результате полученной травмы, а возможную вынужденную обездвиженность и ее последствия для здоровья и отдаленного прогноза [4]. Кроме того, падения в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов [5].

Целью нашей работы явилось изучение распространенности синдрома падений и когнитивной дисфункции у пациентов 65 лет и старше с систолической ХСН и выявление у них предикторов развития подобных состояний.

Материалы и методы

Обследование пациентов проходило в период 2014–2017 гг. на базе кардиологического отделения № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Были выделены две группы пациентов. Основную группу ($n=240$) составили пациенты 65 лет и старше с ХСН со сниженной ФВ. Попытка разделить пациентов с систолической дисфункцией миокарда на больных с низкой и промежуточной ФВ значительно уменьшало количество больных в каждой подгруппе и «размывало» статистические закономерности. Поэтому все пациенты были объединены в одну группу с ФВ < 50 %. Контрольную группу ($n=200$) составили больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями того же возраста без признаков сердечной недостаточности и при отсутствии сниженной ФВ и значимой клапанной патологии по данным эхо-КГ.

Критерии исключения из основной группы: выраженная острая декомпенсация ХСН с клинической картиной отека легких/кардиогенного шока при поступлении; значимый аортальный стеноз; чрескожное коронарное вмешательство или кардиохирургическое пособие во время госпитализации; наличие заболеваний костно-суставной системы, значительно ограничивающих способности пациента к передвижению; менее 11 баллов при оценке когнитивной функции по шкале MMSE; отказ пациента от участия в исследовании.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу оказалось равноценным, возраст пациентов обеих групп также достоверно не различался ($Z=0,8434$; $p=0,390$). Говоря

об этиологических различиях, в основной группе 8,34 % составили больные с дилатационной кардиомиопатией и декомпенсированным пороком сердца. Однако в целом подавляющее большинство пациентов обеих групп — больные хронической ИБС (табл. 1).

Для оценки состояния пациентов использовали рутинные общеклинические методы: сбор анамнеза, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию, анализ имеющейся медицинской документации — истории болезни. Всем пациентам выполнена эхо-КГ с определением ФВ. Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ подтверждалась снижением ФВ < 50 % по методу Симпсона в двухкамерной и четырехкамерной позиции.

Для оценки риска падений проведен анамнестический опрос на предмет падений, эквивалентов падений. Под эквивалентом падения мы понимали ситуацию, когда пациент вынужден был использовать опору, чтобы избежать падения (оперся о стену или предметы мебели и т. п.) [1]. Для объективизации полученных данных мы подтверждали способность пациентов к поддержанию баланса с помощью теста стояния на одной ноге. Когнитивную функцию определяли при помощи общепринятого теста MMSE (Mini Mental State Examination).

Для статистической обработки использовали программы Stat Plus Professional, 2015 и MedCalc версия 12.7.0.0. Нормальность выборки подтверждали критерием Шапиро—Уилка. Далее в параметрических выборках использовали t -критерий для зависимых и независимых переменных, для сравнения непараметрических независимых переменных использовали критерий Манна—Уитни, непараметрических зависимых переменных — критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$. При определении значимых взаимосвязей использовали коэффициенты корреляции r Спирмена. За достоверные взаимосвязи принимали те, которые удовлетворяли условию $p < 0,05$. Отсекающие точки, их чувствительность, специфичность, предсказательную ценность выявляли с помощью ROC-анализа в программе MedCalc при достоверности взаимосвязи выборок $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При попытке статистического анализа мы обнаружили, что в целом о падении в течение последних 3 мес уверенно сообщили лишь 62 пациента в основной и контрольной группах. При этом,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Возраст больных, лет (не достоверно, $p=0,39$)	71,37±6,18 (65–93)	69,96±3,96 (65–77)
Мужчины/женщины, %	78,33/21,67	71/29
Этиологическая структура, %		
ИБС	42,50	26
ИБС + артериальная гипертензия	49,17	66
дилатационная кардиомиопатия	5	0
хроническая ревматическая болезнь сердца	1,67	0
неревматические пороки сердца	1,67	0
артериальная гипертензия	0	8

несмотря на значительное увеличение числа падающих пациентов в основной группе, малое число событий не позволяет достичь статистической достоверности (табл. 2).

Значительное количество больных обеих групп не могли точно вспомнить, падали ли они в последние 3 мес или ранее этого срока. Однако при постановке вопроса в рамках падения и его эквивалентов, количество пациентов, достоверно сообщающих о таких случаях, значительно увеличилось и стало пригодным к статистической обработке (табл. 3).

Для объективизации полученных данных был проведен тест стояния на одной ноге. При оценке чувствительности и специфичности самого теста стояния на одной ноге в отношении падений и их эквивалентов (для проведения ROC-анализа брали отдельно падения, затем падения и эквиваленты падений) получены следующие результаты: снижение времени стояния на одной ноге достоверно связано с падениями и эквивалентами падений (в обоих случаях $p < 0,001$); время стояния на одной ноге $< 11,7$ с предсказывает вероятность падений или наличие его эквивалентов с чувствительностью 88,24 % и специфичностью 98,55 % ($p < 0,0001$); время теста $< 10,7$ с сопряжено с падениями в прошедшие 3 мес с чувствительностью в 92,85 % и специфичностью в 72,64 % ($p < 0,0001$).

При анализе показателей у пациентов только основной группы с помощью ROC-анализа наиболее ценным является время $< 11,7$ с. В этом случае чувствительность метода в отношении падений и эквивалентов падений составила 89,29 % при 100 % специфичности ($p < 0,0001$). В качестве предсказательного значения у пациентов старше 65 лет с ХСН только в отношении падений (без учета эквивалентов) по данным ROC-анализа следует использовать время $< 8,1$ с. Данный результат обладает чувствительностью 85,71 % и специфичностью 79,41 % ($p = 0,005$). Следовательно, показатели теста стояния на одной ноге являются достаточно точными индикаторами в отношении вероятности падения у пациентов основной группы. Время стояния на одной ноге было достоверно ниже в основной группе, чем у больных контрольной группы (рисунок).

Пациенты обеих групп, перенесшие падения за последние 3 мес, абс. число (%)

Контрольная группа, n=200	Основная группа, n=240	Достоверность различий
20 (10)	42 (17,5)	Z=-0,957 p=0,338 (не достоверно)

Далее перед нами стояла задача выявить неблагоприятные факторы со стороны сердечно-сосудистой системы, которые провоцируют возможные падения. С этой целью мы использовали корреляцию Спирмена. При выявлении корреляционной зависимости времени стояния на одной ноге и других параметров получены следующие результаты:

- 1) достоверная обратная корреляция средней силы для индекса массы миокарда ЛЖ;
- 2) достоверная обратная корреляция слабой силы для соотношения e/e' ;
- 3) не выявлено взаимосвязи времени стояния на одной ноге и ФВ ЛЖ (табл. 4).

Таким образом, падения и эквиваленты падений достоверно чаще встречали у пациентов основной группы. При этом именно индекс массы миокарда ЛЖ обладает корреляцией наибольшей силы при сопоставлении его численного значения



Время стояния на одной ноге у пациентов обследованных групп.
* Z=3,695; p=0,0002

Пациенты, сообщившие о падениях или их эквивалентах в течение последних 3 мес

Параметр	Контрольная группа, n=200	Основная группа, n=240	Достоверность различий
Количество пациентов, абс. число (%)	38 (19)	72 (30)	Z=2,297 p=0,022
Нормальность по критерию Шапиро—Уилкса	Отклонена (0,614; p<0,00001)	Отклонена (0,567; p<0,00001)	

Таблица 4

Взаимосвязь времени стояния на одной ноге и показателей, отражающих функцию сердечно-сосудистой системы, у пациентов обеих групп

Параметр	Коэффициент корреляции r Спирмена	p
Индекс массы миокарда ЛЖ	-0,4841	<0,0001
Соотношение e/e'	-0,2733	0,0025
ФВ ЛЖ	0,085	0,3568 (не достоверно)

со временем стояния на одной ноге, а между ФВ и риском падений прямой зависимости не выявлено. Учитывая также достоверную взаимосвязь результатов теста стояния на одной ноге и соотношения e/e' , можно утверждать, что среди изменений со стороны сердца в развитии падений решающую роль вносят гипертрофия ЛЖ и расстройства диастолической функции.

Выводы

Наличие систолической ХСН у пациентов 65 лет и старше сопряжено с достоверным увеличением риска падений и эквивалентов падений в 1,56 раза ($p=0,022$).

Несмотря на то, что ФВ <50% сопровождается достоверным увеличением риска падений и его эквивалентов, выраженность этого снижения

не имеет значения для определения риска падений. Получены достоверные корреляции падений и показателей диастолической функции с индексом массы миокарда ЛЖ у пациентов с систолической ХСН.

Тест стояния на одной ноге может использоваться при оценке риска падений, падений и эквивалентов падений у пациентов 65 лет и старше с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для пациентов с систолической ХСН в качестве порогового значения следует использовать время стояния на одной ноге <11,7 с.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бородулин А.В., Гуманенко Е.К., Козлов К.Л. Особенности распространенности гериатрических синдромов у пациентов, направляемых на плановое оперативное лечение заболеваний аорты // Современные пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2019. № 2. С. 71–82.
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Рос. кардиол. журн. 2016. № 8. С. 7–13.
3. Dodson J.A., Chaudhry S.I. Geriatric conditions in heart failure // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. 2012. Vol. 6. № 5. P. 404–410.
4. Hasan K., Bayir A., Ak A. et al. Trauma in elderly patients evaluated in a hospital emergency department in Konya, Turkey: a retrospective study // Clin. Int. Aging. 2014. Vol. 9. P. 17–21.
5. Massof R.W., Chan E., Friedman D.S., Ramulu P.Y. Fear of falling in age-related macular degeneration // BMC Ophthalmol. 2014. Vol. 14. P. 10–19.

Поступила в редакцию 14.05.2020
После доработки 22.05.2020
Принята к публикации 07.07.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1103–1106

A. A. Zarudskii^{1,2}, K. I. Proshaev³, E. A. Perutskaya¹,
D. N. Perutskii^{1,2}, E. S. Kravchenko⁴, M. V. Silutina⁵

FALLS IN PATIENTS WITH CHRONIC SYSTOLIC HEART FAILURE 65 AND MORE YEARS OLD

¹ Belgorod Regional Hospital of Saint Ioasaf, 8/9 Nekrasova str., Belgorod 308007; ² Belgorod State National Research University, Medical Institute, Belgorod 308015, 85 Pobeda str., e-mail: zarudskyya@mail.ru; ³ Research Medical Center «Gerontology», 116/1 (of. 321) Volokolamskoe shosse, Moscow 125371; ⁴ Sverdlovskii Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, 25 Soboleva str., Verh-Isetsky Region, Ekaterinburg 620043; ⁵ Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036

Today we can see a rapidly growing number of patients with systolic heart failure (HF) 65 and over years old. Geriatric conditions may play an important role in such patients. Falls are one of geriatric syndromes, which can influence in prognosis and quality of life in patients with chronic systolic heart failure. Aim of our research was to appreciate prevalence of falls in patients with systolic HF 65 and over years old, identify fall predictors in this group of patients. Patients with chronic HF 65 and over years old with depressed ejection fraction (EF less than 50%) were included in the main group ($n=240$). Control group ($n=200$) was composed by patient with cardiac diseases but with no evidences of congestive HF, without EF decline and with no significant valve dysfunctions. Patients were asked about falls and fall equivalents. Risk of falls was also validated by 1 leg balance test. Falls and fall equivalents were more frequent in the main group of patients ($p=0,022$). High predictive value of 1-leg balance test for such patients was validated. Time of 1-leg balance test was significantly lower in the main group of patients. Significant relations were observed between falls, fall equivalents and echocardiographic parameters. Depression of EF increase risk of fall in 1,56 times ($p=0,022$) but with no correlation between EF and falling risk. Falls are significantly related with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic systolic heart failure 65 years old and older.

Key words: falls, systolic heart failure, 1-leg balance-test



80
лет



Основан в 1937

САМСОН-МЕД

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

Эволюционные решения на службе здоровья

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

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

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

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed

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

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

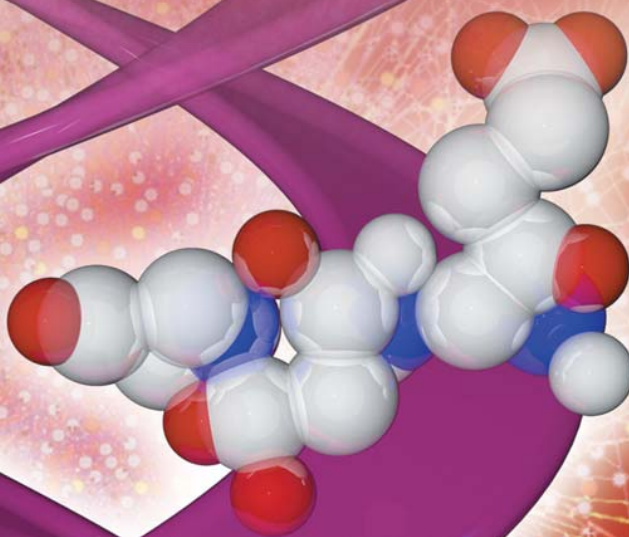


samsonmed.ru



GARMONIA, Ltd.

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



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

Е. Н. Щурова, О. Г. Прудникова, Н. С. Гвоздев

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА СТЕПЕНЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИЛЫ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ СО СПОНДИЛОЛИСТЕЗОМ

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, e-mail: office@rncvto.ru

Цель работы — исследование влияния возраста на степень восстановления изометрической силы мышц нижних конечностей в отдаленном периоде после оперативного лечения взрослых больных со спондилолистезом. В исследовании принимали участие 36 больных со спондилолистезом I и II степени смещения и 50 здоровых людей 41–66 лет. С помощью динамометрических стенов были изучены максимальные моменты изометрической силы мышц бедра и голени. Всем пациентам производили оценку болевого синдрома (по шкале VAS) и функционального состояния по шкале Oswestry. Исследования проведены до лечения и через 75–99 мес после оперативного вмешательства. У взрослых больных со спондилолистезом в отдаленный период после оперативного лечения было определено наличие достоверной обратной корреляции возраста пациента и характера и величины изменений силы мышц нижних конечностей. В более молодом возрасте (41–59 лет) преобладала положительная динамика силы мышц: увеличение — в 56,3% случаев, у 6,3% больных наблюдали соответствие дооперационному уровню, в 37,4% случаев — снижение функции мышц. В возрастной группе 60–74 года увеличение силы мышц регистрировали только в 16,7% случаев, у 8,3% больных отсутствовала динамика относительно исходного уровня, в 75% случаев наблюдали уменьшение максимального момента силы мышц нижних конечностей. Таким образом, при больших интервалах периода наблюдения результатов оперативного лечения взрослых больных со спондилолистезом нельзя избежать оценки влияния возрастных изменений в мышцах на степень восстановления изометрической силы мышц нижних конечностей. С возрастом значительно снижаются резервы для улучшения функции мышц после оперативного лечения.

Ключевые слова: сила мышц нижних конечностей, влияние возраста, спондилолистез, оперативное лечение, отдаленные результаты лечения

Результаты популяционных исследований показывают, что у 6–11,5% взрослого населения определяются смещения поясничных позвонков

(спондилолистез) [5], и его распространенность постепенно растет в связи с увеличением доли лиц среднего и пожилого возраста [2, 8].

Данное заболевание вызывает значительные деформации пояснично-крестцового отдела позвоночника, перестройку опорно-двигательной системы в целом [1]. Вследствие изменения баланса туловища, боли, усталости пациенты вынуждены стоять и передвигаться с согнутыми бедрами и коленями [5]. Кроме того, практически у всех больных, даже при отсутствии клинических симптомов, наблюдаются нейрофизиологические признаки сенсомоторного дефицита в системе нижних конечностей [3].

При хирургическом лечении поясничного спондилолистеза у взрослых пациентов возникает необходимость применения спондилодеза. С 1998 г. его использование увеличилось более чем в 7 раз и, по прогнозам специалистов, оно будет расти в следующем десятилетии в популяции стареющего населения [8].

Анализ отдаленных результатов оперативного лечения у этой категории пациентов осуществляют с помощью клинических и радиологических методов исследования, шкалы VAS. Функциональное состояние пациентов, как правило, оценивают с помощью шкалы Oswestry, инструментальным методам исследования уделено недостаточно внимания [12, 16].

Кроме того, по-прежнему остается нерешенным вопрос, что оценивается при исследовании функционального состояния взрослого пациента в отдаленный период в случаях больших интервалов времени наблюдения результатов лечения (8–10 лет): а) влияние оперативного лечения; б) влияние прогрессирования заболевания; в) влияние возрастных изменений в мышцах, костях, суставах.

Известно, что сила мышц нижних конечностей является важным фактором, определяющим функциональную активность, скорость ходьбы [13, 18]. Возрастная потеря силы мышц нижних конечностей у здоровых взрослых людей — динапения [6, 13], как правило, связана с ухудшением функциональных способностей и качеством жизни [9, 18].

В литературе неоднократно подчеркивалась необходимость оценки состояния и сохранения здоровья скелетных мышц нижних конечностей, особенно у людей среднего возраста, как основы для будущих реабилитационных мероприятий в пожилом и старческом возрасте для поддержания функциональной активности в повседневной жизни [15, 22].

Цель работы — исследование влияния возраста на степень восстановления изометрической силы мышц нижних конечностей в отдаленном периоде (75–99 мес) после оперативного лечения взрос-

лых больных со спондилолистезом I и II степени смещения.

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования 36 больных (10 мужчин и 26 женщин) со спондилолистезом [40–66 лет ($52,1 \pm 1,8$ года) на момент операции и 49–74 лет ($60 \pm 1,7$ года) в отдаленный период наблюдения — через 75–99 мес (в среднем через $92,4 \pm 1,4$ мес)] после хирургического лечения. У 16 больных была зарегистрирована I степень смещения, у 20 — II (по Н. W. Meyerding). У 18 больных был определен дегенеративный антелистез, у остальных 18 — спондилолистез. При поступлении в клинику Центра, клиническая картина заболевания была представлена люмбалгией у 4 больных, люмбоишиалгией — у 18, корешковым синдромом — у 14. Диагностировано смещение позвонков L_{III} у 2 пациентов, L_{IV} — у 16, L_{V} — у 18. Всем пациентам производили оценку болевого синдрома (по шкале VAS) и функционального состояния по шкале Oswestry (индекс ODI). Оперативное вмешательство включало декомпрессию структур позвоночного канала и комбинированный спондилодез (транспедикулярная фиксация + PLIF) на уровне смещения (рис. 1).

Силу мышц нижних конечностей исследовали с помощью динамометрических стенов для бедра и голени [19, 20]. Все измерения проводили при произвольном сокращении мышц в режиме, близком к изометрическому. Анализ функционального состояния мышц заключался в оценке максимального момента силы (Н·м). Исследование проводили до лечения и через 75–99 мес после оперативного вмешательства.

Контрольную группу составили 50 человек 41–65 лет (в среднем $51,4 \pm 0,98$ года), у которых отсутствовали клинические признаки неврологического дефицита, травмы и хирургических вмешательств на позвоночнике, спинном мозге, нижних конечностях (субъективно здоровые). В обеих группах обследуемых регистрировали массу тела (кг) и рост (м). Производили расчет ИМТ по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$.

Исследования были проведены в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации с поправками 2013 г. Все обследуемые подписывали информированное добровольное согласие на проведение исследований и публикацию данных без идентификации личности.

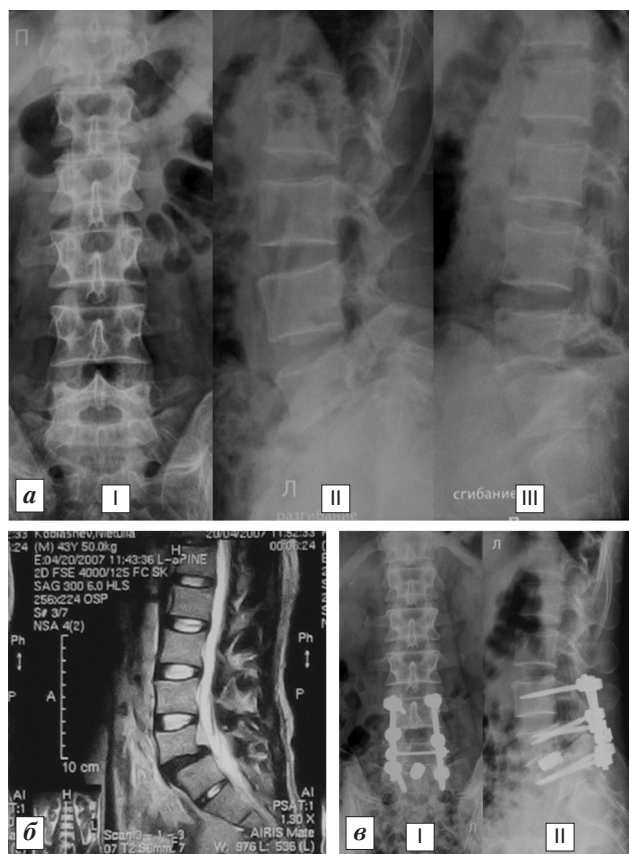


Рис. 1. Спондилограммы и МРТ больного И. с осложненным нестабильным спондилолистезом L_V позвонка.

До лечения: а — спондилограммы (I — прямая проекция, II — боковая (разгибание), III — боковая (сгибание); б — МРТ в боковой проекции.

После лечения: в — спондилограммы (I — прямая проекция, II — боковая)

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета для анализа данных Microsoft Excel 2010. Рассчитывали среднее арифметическое показателей (M) и стандартную ошибку средней (m). Использовали критерий Шапиро—Уилка для определения нормальности распределения выборки. При нормальном распределении применяли t -критерий Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические методы. Взаимосвязи параметров выявляли с помощью теста корреляции Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что в отдаленный период после оперативного лечения функциональное состояние пациентов по шкале Oswestry улучшилось. Индекс ODI уменьшился на 38,7 % ($p < 0,001$) относительно дооперационного уровня — с $60 \pm 2,1$ до $36,8 \pm 0,7$ %. Болевой синдром (по шкале VAS) в среднем по выборке снизился на 27 % ($p = 0,00083$) — с $52,5 \pm 3,6$ до $38,3 \pm 4,8$ %. У 78 % пациентов наблюдали уменьшение показателя VAS на 37 % ($p < 0,001$), у 11 % отсутствовала его динамика, у 11 % — регистрировали усиление болевого синдрома относительно дооперационного уровня.

У 20 (56 %) больных наблюдали улучшение неврологического статуса в виде: 1) купирования корешкового синдрома; 2) снижения и купирования чувствительных нарушений; 3) увеличения силы мышц; 4) улучшения сухожильных рефлексов и т. д. У 11 (30 %) пациентов отсутствовала выраженная динамика неврологического статуса. У 5 (14 %) пациентов регистрировали ухудшение неврологического статуса, в том числе в четырех

случаях наблюдали наличие нижнего парапареза, паретической стопы вследствие развития рубцово-спаечного эпидурита (2 пациента), распространенного полисегментарного остеохондроза (2 пациента).

Масса тела пациентов в среднем достоверно не изменялась. До лечения она составляла $80,4 \pm 3,3$ кг, после лечения — $81,6 \pm 3,6$ кг ($p = 0,209$). Также отсутствовала динамика показателя ИМТ: до лечения — $30 \pm 1,3$ кг/см², после лечения — $30,6 \pm 1,5$ кг/см² ($p = 0,101$). Однако ИМТ у пациентов превышал на 14,1 % ($p = 0,002$) значение этого показателя в контрольной группе ($26,3 \pm 0,5$ кг/см²).

Оценку силы мышц нижней конечности проводили в каждой группе мышц отдельно. Величина максимального момента силы разгибателей голени у больных со спондилолистезом как до лечения, так и после была достоверно меньше, чем в контрольной группе, на 49–79 % ($p < 0,05$). В отдаленный период после лечения у 50 % пациентов момент силы разгибателей голени увеличился в среднем на 99,7 % ($p < 0,05$), у 44 % — уменьшился на 53,7 % ($p < 0,05$), у 6 % отсутствовала динамика показателей относительно дооперационного уровня (табл. 1).

Анализ состояния сгибателей голени (табл. 2) показал, что на всех этапах исследования показатель максимального момента силы был ниже, чем в контрольной группе, на 48–69 % ($p < 0,05$). В отдаленный период наблюдения доля больных с положительной динамикой и величина прироста силы были значительно меньше, чем у разгибателей голени (33 и 46,8 % соответственно), а количество больных с отрицательной динамикой — больше (64 %). В 3 % случаев уровень показателей соответствовал дооперационному.

Таблица 1

Показатели максимального момента силы (Н·м) мышц разгибателей голени у взрослых больных со спондилолистезом до и через $92,4 \pm 1,4$ мес после лечения, $M \pm m$

Этап наблюдения	Контрольная группа, $n=50$	Основная группа, $n=36$	Положительная динамика (в 50 % случаев, $n=18$)	Отрицательная динамика (в 44 % случаев, $n=16$)
До лечения	$146,1 \pm 6,6$ (47–213)	$55,1 \pm 5,1^*$ (10–135)	$48,3 \pm 5,7^*$ (10–97)	$60,4 \pm 8,2^*$ (22–135)
После лечения	–	$54,3 \pm 6,1^*$ (2–142)	$74,4 \pm 7,3^{*,**}$ (26–142)	$29,5 \pm 5,7^{*,**}$ (2–74)
p	–	0,448	0,00012	$2,187 \cdot 10^{-6}$
Величина изменения, %	–	–	$99,7 \pm 36,4$ (4–650)	$53,7 \pm 5,6$ (27–94)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * достоверность отличия от показателей контрольной группы, $p < 0,05$; ** достоверность отличия от значений до операции, $p < 0,05$.

Показатели максимального момента силы (Н·м) мышц сгибателей голени у взрослых больных со спондилолистезом до и через 92,4±1,4 мес после лечения, $M\pm m$

Этап наблюдения	Контрольная группа, n=50	Основная группа, n=36	Положительная динамика (в 33 % случаев, n=12)	Отрицательная динамика (в 64 % случаев, n=23)
До лечения	129,3±6,0 (33–205)	57,6±5,2* (15–129)	39,2±4,6* (15–74)	66,3±7,1* (19–129)
После лечения	–	40,1±4,2*.* (3,3–98)	54,0±5,5*.* (31–95)	30,9±4,9*.* (3–98)
<i>p</i>	–	0,002	0,001	3,314·10 ⁻⁸
Величина изменения, %	–	30,4	46,8±11,3 (5–115)	53,8±4,7 (22–89)

Таковую же ситуацию наблюдали и при исследовании тыльных сгибателей стопы (табл. 3). Увеличение максимального момента силы регистрировали у 33 % обследуемых, у 56 % — падение силы, у 11 % — динамика отсутствовала. Следует заметить, что, за исключением показателей у группы больных с отрицательной динамикой до лечения, у больных этой группы величина момента силы была снижена на 25–59 % ($p < 0,05$) относительно значений у контрольной группы.

Анализ состояния подошвенных сгибателей стопы (табл. 4) определил улучшение функции мышц у 42 % пациентов с величиной прироста 52,5 % ($p < 0,05$), у 50 % регистрировали уменьшение силы, у 8 % отсутствовала динамика показателей относительно дооперационного уровня. Отличие от значений контрольной группы колебалось в пределах 24–61 % ($p < 0,05$).

Таким образом, в отдаленный период наблюдения после оперативного лечения, несмотря на то, что по шкале Oswestry улучшилось функциональное состояние пациентов и уменьшился болевой синдром, динамика максимального момента силы мышц нижних конечностей не была однонаправленной и одинаково выраженной.

В работе мы попытались определить роль возраста в процессе изменения функционального состояния мышц нижних конечностей у данной категории больных (40–66 лет) в отдаленный период наблюдения результатов хирургического лечения.

При анализе влияния возраста на максимальный момент силы мышц нижних конечностей было определено (табл. 5), что в контрольной группе все обследуемые группы мышц достоверно взаимосвязаны с возрастом, особенно мышцы бедра. В группе больных со спондилолистезом при I степени смещения максимальный момент силы мышц бедра коррелировал с возрастом, при II степени — только разгибатели голени достоверно связаны с возрастом. На величину максимального момента силы мышц голени возраст пациентов не оказывал влияния.

В отдаленный период после лечения отсутствует взаимосвязь возраста и максимального момента силы мышц нижних конечностей: 1) разгибателей голени — $r = -0,075$, $\rho = 0,65$; 2) сгибателей голени — $r = -0,18$, $\rho = 0,29$; 3) тыльных сгибателей стопы — $r = 0,03$, $\rho = 0,86$; 4) подошвенных сгибателей стопы — $r = 0,037$, $\rho = 0,82$.

Однако в процессе обобщения полученных данных было выявлено наличие достоверной об-

Показатели максимального момента силы (Н·м) мышц тыльных сгибателей стопы у взрослых больных со спондилолистезом до и через 92,4±1,4 мес после лечения, $M\pm m$

Этап наблюдения	Контрольная группа, n=50	Основная группа, n=36	Положительная динамика (в 33 % случаев, n=12)	Отрицательная динамика (в 56 % случаев, n=20)
До лечения	46±1,4 (21,4–66)	34,7±3,3* (5–83)	19,1±3,2* (5–38)	42,3±4,2 (7–83)
После лечения	–	22,6±2,5*.* (1,5–63)	27±3,8*.* (11–50)	17,6±2,9*.* (1,5–38)
<i>p</i>	–	0,0005	0,011	2,95·10 ⁻⁷
Величина изменения, %	–	35,0	74,0±39,1 (8–500)	57,1±5,4 (15–97)

Показатели максимального момента силы (Н·м) мышц подошвенных сгибателей стопы у взрослых больных со спондилолистезом до и через 92,4±1,4 мес после лечения, M±m

Этап наблюдения	Контрольная группа, n=50	Основная группа, n=36	Положительная динамика (в 42 % случаев, n=15)	Отрицательная динамика (в 50 % случаев, n=18)
До лечения	139,4±6,5 (44–225)	52±4,8* (15–122)	36±5,2* (15–81)	68,7±6,5* (22–122)
После лечения	–	41,8±3,3* (8–103)	48,0±4,5*·** (30–85)	38,5±5,1*·** (8,7–103)
<i>p</i>	–	0,667	0,00066	2,187·10 ⁻⁶
Величина изменения, %	–	–	52,5±15,3 (5–231)	45±5 (12–89)

Взаимосвязь возраста и показателей максимального момента силы (Н·м) мышц нижних конечностей у здоровых людей и у больных 41–66 лет со спондилолистезом I–II степени (до лечения), n=86

Группа мышц	Контрольная группа, n=50		Больные со спондилолистезом, n=36			
	<i>r</i>	<i>p</i>	Степень смещения			
			I		II	
			<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Разгибатели голени	–0,47	0,0007*	–0,42	0,032*	–0,35	0,046*
Сгибатели голени	–0,44	0,0013*	–0,39	0,048*	–0,24	0,20
Подошвенные сгибатели стопы	–0,29	0,040*	–0,24	0,25	–0,23	0,24
Тыльные сгибатели стопы	–0,37	0,007*	–0,22	0,28	–0,13	0,48

* Достоверность корреляции $p < 0,05$.

ратной взаимосвязи возраста пациента и характера и величины изменений силы мышц нижних конечностей. Причем величина изменения момента силы коррелировала с возрастом как до лечения, так и в отдаленный период наблюдения. В наибольшей степени обратная корреляция выражена при исследовании сгибателей голени ($r = -0,492$ и $r = -0,524$

соответственно), рис. 2, подошвенных сгибателей стопы ($r = -0,543$ и $r = -0,555$ соответственно), рис. 3, и тыльных сгибателей стопы ($r = -0,486$ и $r = -0,510$ соответственно), рис. 4. Менее значимую (слабую) взаимосвязь наблюдали при анализе разгибателей голени ($r = -0,369$, $r = -0,390$ соответственно), рис. 5.

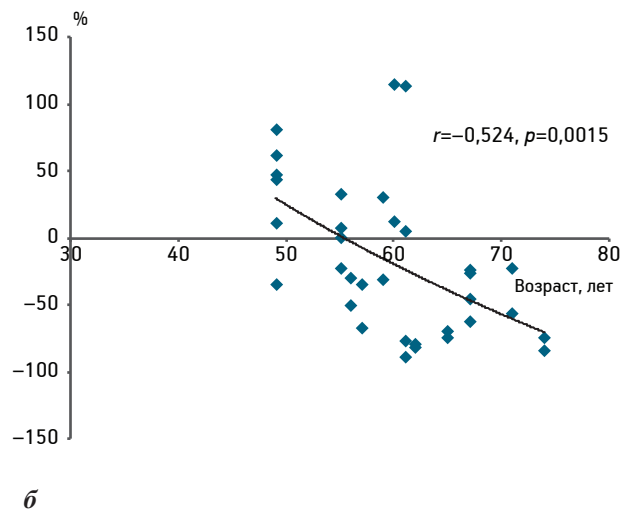
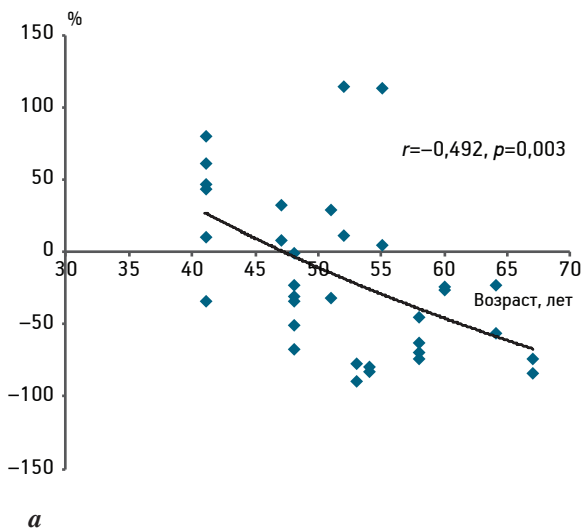


Рис. 2. Взаимосвязь возраста до лечения (а), после лечения (б) и величины изменений (%) максимального момента силы мышц сгибателей голени через 75–99 мес после оперативного лечения у взрослых больных со спондилолистезом

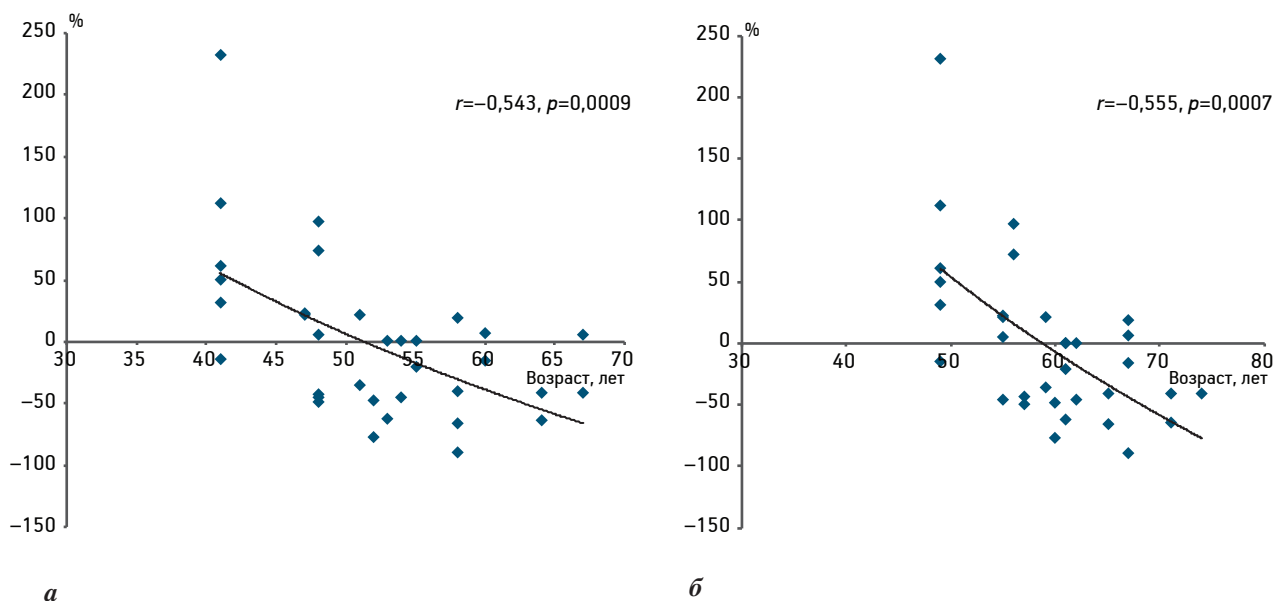


Рис. 3. Взаимосвязь возраста до лечения (а), после лечения (б) и величины изменений (%) максимального момента силы мышц подошвенных сгибателей стопы через 75–99 мес после оперативного лечения у взрослых больных со спондилолистезом

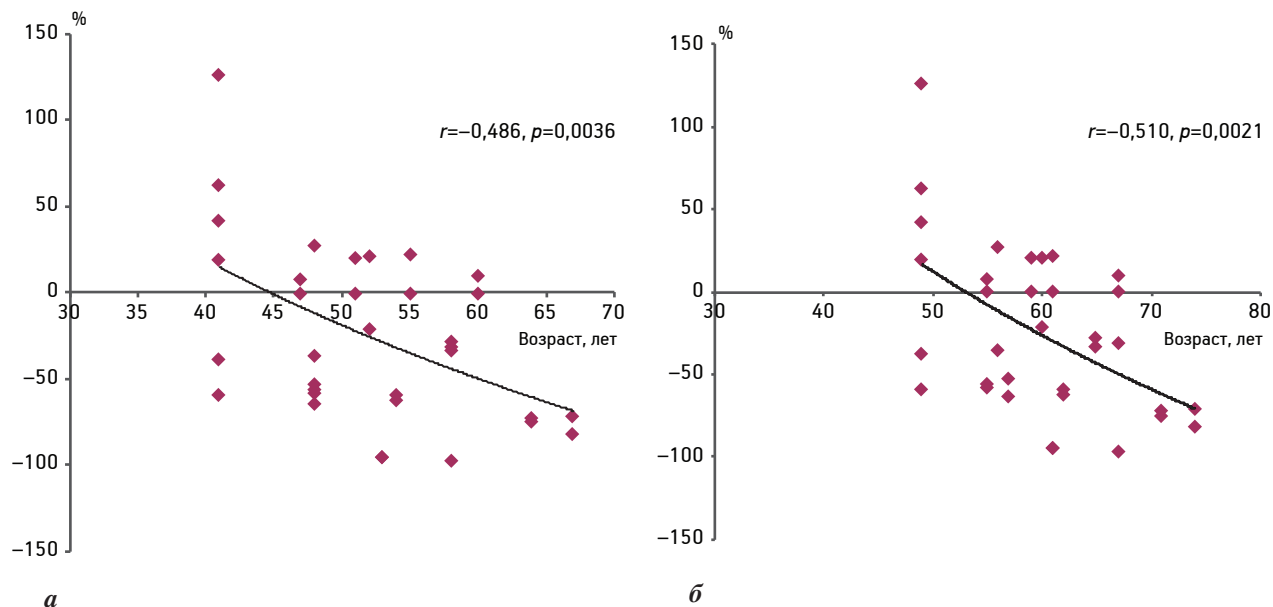


Рис. 4. Взаимосвязь возраста до лечения (а), после лечения (б) и величины изменений (%) максимального момента силы мышц тыльных сгибателей стопы через 75–99 мес после оперативного лечения у взрослых больных со спондилолистезом

Таким образом, в отдаленный период после лечения (75–99 мес) у пациентов более молодого возраста (41–59 лет) преобладала положительная динамика силы мышц (увеличение момента силы у 56,3%), у 6,3% наблюдали соответствие дооперационному уровню, у 37,4% — снижение.

В возрастной группе 60–74 лет улучшение функции мышц нижней конечности зарегистрировали только у 16,7% пациентов, у 8,3% отсутствовала динамика относительно исходного уров-

ня, у 75% наблюдали уменьшение максимального момента силы мышц нижних конечностей.

Результаты наших исследований показали, что до оперативного лечения максимальный момент силы мышц нижних конечностей у взрослых больных со спондилолистезом I–II степени значительно снижен относительно значений у здоровых сверстников контрольной группы.

Известно, что спондилолистез в процессе развития приводит к перестройке как позвоночного

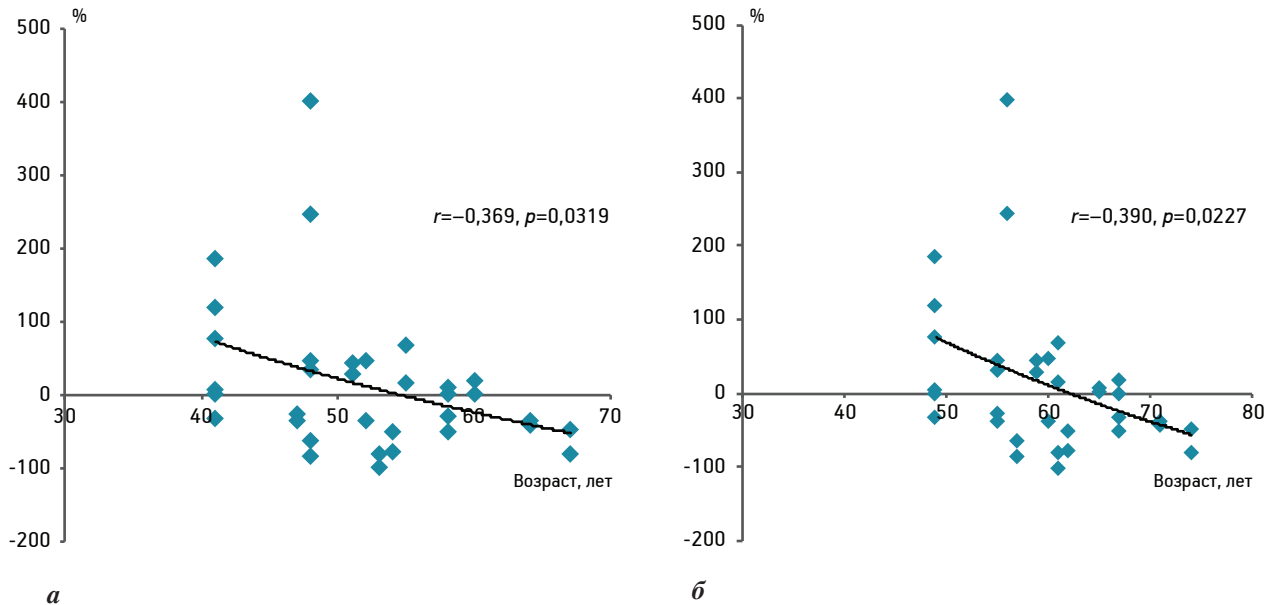


Рис. 5. Взаимосвязь возраста до лечения (а), после лечения (б) и величины изменений (%) максимального момента силы мышц разгибателей голени через 75–99 мес после оперативного лечения у взрослых больных со спондилолистезом

столба, так и всей опорно-двигательной системы [1, 5]. Натяжение корешков конского хвоста на уровне смещения позвонка в условиях нестабильности позвоночника может привести к развитию неврологических расстройств у данной категории пациентов [8]. Ухудшение функции корешков конского хвоста может быть обусловлено развивающимися циркуляторными нарушениями вследствие натяжения и сдавления, которые приводят к ишемической дистрофии. Нейрофизиологические признаки сенсомоторного дефицита в системе нижних конечностей регистрируют практически у всех больных со спондилолистезом, независимо от того, присутствуют или отсутствуют его клинические симптомы [3].

Нельзя не учитывать и тот факт, что у больных со спондилолистезом происходят биомеханические изменения в статике и при ходьбе (пациенты передвигаются с согнутыми бедрами и коленями, им трудно стоять в вертикальном положении из-за возникновения боли и усталости), уменьшается объем движений [5]. Все эти факторы могут приводить к снижению функции мышц.

В отдаленный период наблюдения после оперативного лечения, несмотря на то, что по шкале Oswestry улучшилось функциональное состояние пациентов (индекс ODI уменьшился на 38,7%) и уменьшился болевой синдром (по шкале VAS — на 27%), динамика максимального момента силы мышц нижних конечностей не была однонаправленной и одинаково выраженной.

В работе было проанализировано влияние возраста на процесс изменения в отдаленный период функционального состояния мышц в группе пациентов 41–66 лет.

При анализе влияния возраста на максимальный момент силы мышц конечностей у пациентов до лечения наблюдали взаимосвязь только показателей мышц бедра, после лечения отсутствовала достоверная корреляция возраста и силы всех групп мышц нижней конечности. Однако возраст пациентов влиял на характер и величину изменений изометрической силы мышц нижних конечностей в отдаленный период наблюдений после оперативного лечения. Наблюдали тесную обратную корреляцию возраста пациента и величины изменения максимального момента сгибателей голени, подошвенных сгибателей стопы и тыльных сгибателей стопы, особенно с возрастом после лечения. Менее выраженную (слабую) взаимозависимость регистрировали при обследовании разгибателей голени.

Известно, что у здоровых людей снижение мышечной силы наступает с 3-го или 4-го десятилетия жизни [21]. Сообщается, что скорость потери мышечной силы во время старения составляет более чем 1–3% в течение года [11]. По данным W. R. Frontera и соавт., сила сгибателей и разгибателей голени была значительно ниже (в диапазоне 15,5–26,7%) у 65–78-летних, чем у 45–54-летних мужчин и женщин [10]. Однако T. J. Marcell и соавт., проводя продольный анализ изометрической силы мышц бедра у мужчин и женщин (с ин-

тервалом $\approx 4,8$ года, с 57 лет), дает более высокие показатели падения силы мышц: разгибателей колена — до 5% в год, сгибателей колена — до 3,6% в год [14].

В нашем исследовании у здоровых мужчин и женщин контрольной группы при анализе изометрической силы мышц в интервале возраста 41–65 лет, темп возрастного снижения силы был в пределах, представленных в литературе другими авторами [10, 11, 14]. Так, при анализе сгибателей и разгибателей голени он составил 2–2,2% в год, тыльных сгибателей стопы — 1,6% в год, подошвенных сгибателей стопы — 1,3% в год.

Физиологические механизмы снижения силы мышц при старении являются многофакторными [13]. В статье В. С. Clark и соавт. (2008) говорится о том, что возрастная потеря мышечной силы лишь частично объясняется снижением мышечной массы и что другие физиологические факторы способствуют мышечной слабости у пожилых людей [7].

Механизмы, объясняющие снижение мышечной силы, можно представить комбинацией «нервных» и «мышечных» факторов. Например, нарушения нейронной (центральной) активации, из-за уменьшения нисходящего возбуждающего сигнала из супраспинальных центров и/или субоптимального набора двигательных единиц и кодирования скорости, могут привести к снижению мышечной силы. Кроме того, уменьшение внутренней силы мышц, генерирующих ее, изменение структуры и функции актомиозина и инфильтрация адипоцитов в мышечные волокна могут способствовать динапии (снижению силы) [4, 13, 17]. Результаты исследования последних 15 лет показали, что изменения силы кистевого схвата и разгибания голени не связаны с атрофией мышц как таковой, это в значительной степени отражает снижение целостности нервной системы [6]. Скорее, эти результаты предполагают, что нервная система, и в частности нервный контроль скелетных мышц, является ключевым фактором снижения мышечной и физической функции, обычно наблюдаемой в пожилом возрасте [4, 6].

У взрослых людей со спондилолистезом нейрофизиологические признаки сенсомоторного дефицита в системе нижних конечностей сочетаются с возрастными изменениями в диапазоне 41–70 лет [3]. В литературе отмечается сходство возрастных и патологических изменений, которые ускоряют темп старения, начинающегося у людей чаще всего в 45–55 лет [2]. В нашем исследовании это приводит к значительному снижению

максимального момента силы мышц нижних конечностей. В отдаленный период наблюдения после лечения было определено наличие достоверной обратной корреляции возраста пациента и характера и величины изменений момента силы мышц нижних конечностей. В более молодом возрасте (41–59 лет) преобладала положительная динамика силы мышц (увеличение в 56,3% случаев). В возрастной группе 60–74 года улучшение функции мышц нижней конечности наблюдали только в 16,7% случаев, у 75% больных регистрировали уменьшение максимального момента силы мышц. Следовательно, возрастные изменения в мышцах могут снижать степень улучшения состояния мышц после оперативного лечения. Данный факт требует пристального внимания к состоянию мышц нижних конечностей на всех этапах послеоперационного лечебно-реабилитационного процесса.

Заключение

Таким образом, у взрослых больных со спондилолистезом в отдаленный период после оперативного лечения на степень изменения изометрической силы мышц нижних конечностей, особенно сгибателей голени, подошвенных сгибателей и тыльных сгибателей стопы, оказывает влияние возраст пациента. С возрастом значительно снижаются резервы для восстановления (улучшения) функции мышц. Следовательно, при больших интервалах периода наблюдения результатов оперативного лечения взрослых больных со спондилолистезом нельзя избежать оценки влияния возрастных изменений в мышцах на степень восстановления изометрической силы мышц нижних конечностей. Также нельзя забывать о важности сохранения здоровья скелетных мышц нижних конечностей, особенно у людей среднего возраста, как основы для будущих реабилитационных мероприятий в пожилом и старческом возрасте для поддержания функциональной активности в повседневной жизни.

Конфликт интересов отсутствует. Гранты и спонсорские средства не привлекались.

Литература

1. Бурцев А.В., Рябых С.О., Котельников А.О., Губин А.В. Клинические аспекты сагиттального баланса у взрослых // Гений ортопедии. 2017. Т. 23. № 2. С. 228–235. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-2-228-235>
2. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семенов И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье. 2017. № 5–6. С. 40–64
3. Шейн А.П., Колчанов К.В., Криворучко Г.А. ЭНМГ-характеристики неврологического дефицита у пациентов разных возрастных групп при поясничном спондилолистезе // Гений ортопедии. 2014. № 3. С. 53–56.

4. Carson R.G. Get a grip: individual variations in grip strength are a marker of brain health // *Neurobiol. Aging*. 2018. Vol. 71. P. 189–222
5. Chan A.K., Sharma V., Robinson L.C., Mummaneni P.V. Summary of guidelines for the treatment of lumbar spondylolisthesis // *Neurosurg. Clin. N. Amer.* 2019. Vol. 30. № 3. P. 353–364. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.02.009>
6. Clark B.C. Neuromuscular changes with aging and sarcopenia // *J. Frailty Aging*. 2019. Vol. 8. № 1. P. 7–9. <https://doi.org/10.14283/jfa.2018.35>
7. Clark B.C., Manini T.M. Sarcopenia=dynapenia // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2008. Vol. 63. P. 829–834.
8. De Kunder S.L., Rijkers K., Van Kuijk S.M. et al. A protocol of a randomized controlled multicenter trial for surgical treatment of lumbar spondylolisthesis: the Lumbar Interbody Fusion Trial (LIFT) // *BMC Musculoskelet Disord.* 2016. Vol. 17. № 1. P. 417. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1280-8>
9. Fragala M.S., Alley D.E., Shardell M.D. et al. Comparison of Handgrip and Leg Extension Strength in Predicting Slow Gait Speed in Older Adults // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2016. Vol. 64. № 1. P. 144–150. <https://doi.org/10.1111/jgs.13871>
10. Frontera W.R., Hughes V.A., Fielding R.A. et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study // *J. Appl. Physiol.* 2000. Vol. 88. P. 1321–1326.
11. Kostka T. Quadriceps maximal power and optimal shortening velocity in 335 men aged 23–88 years // *Europ. J. Appl. Physiol.* 2005. Vol. 95. P. 140–145.
12. Kuo C.H., Huang W.C., Wu J.C. et al. Radiological adjacent-segment degeneration in L4–5 spondylolisthesis: comparison between dynamic stabilization and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion // *J. Neurosurg. Spine.* 2018. Vol. 29. № 3. P. 250–258. <https://doi.org/10.3171/2018.1.SPINE17993>
13. Manini T.M., Clark B.C. Dynapenia and aging: an update // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67. P. 28–40.
14. Marcell T.J., Hawkins S.A., Wiswell R.A. Leg strength declines with advancing age despite habitual endurance exercise in active older adults // *J. Strength. Cond. Res.* 2014. Vol. 28. № 2. P. 504–513. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182a952cc>
15. McGregor R.A., Cameron-Smith D., Poppitt S.D. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life // *Longev. Healthspan.* 2014. Vol. 3. № 1. P. 9. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-9>
16. Millimaggi D.F., Norcia V.D., Luzzi S. et al. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion with percutaneous bilateral pedicle screw fixation for lumbosacral spine degenerative diseases. A retrospective database of 40 consecutive cases and literature review // *Turk. Neurosurg.* 2018. Vol. 28. № 3. P. 454–461. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.19479-16.0>
17. Russ D.W., Gregg-Cornell K., Conaway M.J., Clark B.C. Evolving concepts on the age-related changes in «muscle quality» // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012. Vol. 3. № 2. P. 95–109. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0054-2>
18. Samuel D., Rowe P., Hood V., Nicol A. The relationships between muscle strength, biomechanical functional moments and health-related quality of life in non-elite older adults // *Age Ageing.* 2012. Vol. 41. № 2. P. 224–230. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr156>
19. Shchurov V.A., Dolganova T.I., Dolganov D.V. Femoral Muscle Dynamometer // *Biomed. Engineering.* 2014. Vol. 48. Is. 1. P. 30–32. <https://doi.org/10.1007/s10527-014-9410-9>
20. Shchurov V.A., Dolganova T.I., Dolganov D.V. Device for Measuring Lower Leg Muscle Strength // *Biomed. Engineering.* 2016. Vol. 50. Is. 2. P. 124–127. <https://doi.org/10.1007/s10527-016-9602-6>
21. Silva A.M., Shen W., Heo M. et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan // *Amer. J. Hum. Biol.* 2010. Vol. 22. P. 76–82.
22. Trombetti A., Reid K.F., Hars M. et al. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life // *Osteoporos Int.* 2016. Vol. 27. № 2. P. 463–471. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3236-5>

Поступила в редакцию 03.02.2020
После доработки 24.02.2020
Принята к публикации 02.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1107–1115

E. N. Shchurova, O. G. Prudnikova, N. S. Gvozdev

THE EFFECT OF AGE ON THE DEGREE OF STRENGTH RESTORATION
OF THE LOWER LIMB MUSCLES IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER SURGICAL TREATMENT
OF ADULT PATIENTS WITH SPONDYLOLISTHESIS

Russian Ilizarov Scientific Centre «Restorative Traumatology and Orthopaedics»,
6 M. Ulianova str., Kurgan 640014, e-mail: office@rncvto.ru

The purpose of the work was to study the effect of age on the degree of isometric strength restoration of the lower limb muscles in the long-term period after surgical treatment of adult patients with spondylolisthesis. 36 patients with spondylolisthesis of I and II displacement degree and 50 normal subjects at the age of 41–66 years were included in the study. Maximum moments of the femur and leg isometric strength were studied using dynamometric stands. The pain syndrome was evaluated in all the patients (VAS scale), as well as their functional condition (Oswestry scale). The investigations were performed before treatment and 75–99 months after surgical intervention. The presented reliable reverse correlation of the patient's age and the pattern and magnitude of changes in the strength of the lower limb muscles was identified in adult patients with spondylolisthesis in the long-term period after surgical treatment. At the younger age (41–59 years) positive dynamics of the muscle strength prevailed – an increase in 56,3% cases, conformity to the preoperative level was observed in 6,3% patients, a decrease in muscle function – in 37,4% cases. In the age-related group of 60–74 years the muscle strength growth was recorded only in 16,7% cases, there was no dynamics relative to the initial level in 8,3% patients, and a decrease in maximum moment of strength was observed in 75% cases. Thus, in case of large intervals of the follow-up period of the results of surgical treatment of adult patients with spondylolisthesis it is impossible to avoid evaluating the effect of age changes in muscles on the degree of restoring isometric strength of the lower limb muscles. As far as age increases, the reserves for muscle function improvement after surgical treatment are reduced significantly.

Key words: muscle strength of the lower limbs, age effect, spondylolisthesis, surgical treatment, long-term results of treatment

Л. В. Борисова, А. С. Пушкин, С. В. Ким, В. В. Яковлев,
Н. М. Аничков, С. А. Рукавишникова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ШКАЛ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Синдром старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом признается как один из факторов риска развития неблагоприятных исходов после перенесенных кардиохирургических вмешательств, и поиск оптимального метода оценки данного синдрома мог бы быть скринингом по выявлению пациентов с повышенным риском. В данном исследовании сравнивается два метода оценки синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом, его распространенность у данной категории больных, связь с клиническими характеристиками и смертностью через 1 год после госпитализации. По результатам исследования, синдром старческой астении наблюдали чаще в группе пациентов старше 75 лет. Больные со старческой астенией, определенной по шкале Green, имели выше риск по шкале GRACE, и наличие данного синдрома было независимым предиктором смертности через 1 год после госпитализации.

Ключевые слова: синдром старческой астении, метод Fried, метод Green, острый коронарный синдром

Больше 50% пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), составляют лица старше 65 лет [5]. Лечение таких больных для кардиологов представляет определенную сложность в связи с более высоким риском осложнений, связанным с отягощенным коморбидным фоном, изменением метаболических процессов, а также снижением внутренних восстановительных и адаптационных резервов [16]. Для изменений в организме, представляющих собой снижение внутренних резервов, а также физической и функциональной активности, которые приводят к повышенной уязвимости при стрессах с возрастом, был предложен термин «синдром старческой астении». В работе А. В. Newman и соавт. было показано, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имели в 2,3 раза чаще старческую астению по сравнению с больными без данной патологии

[10]. По данным исследования L. P. Fried и соавт., старческую астению необходимо рассматривать как отдельный фактор риска развития неблагоприятных исходов, который не является синонимом ни сопутствующей патологии, ни инвалидности [6]. В своих работах L. P. Fried и соавт. определяли старческую астению как синдром, включающий потерю массы тела, снижение силы рукопожатия, выраженную слабость и повышенную утомляемость, а также снижение скорости передвижения и физической активности [6]. Наличие старческой астении ухудшает прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, и может снизить качество оперативного лечения из-за конкурирующих рисков [13]. Скрининг на наличие старческой астении может быть полезен для выявления пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов.

Существует три основных подхода к определению старческой астении, на основании которых разработано множество шкал и опросников для диагностики данного состояния. Первый подход основан на фенотипической модели, предложенной L. P. Fried. Второй подход был разработан К. Rockwood на основании данных исследования «Canadian Study of Health and Aging» и представлен как модель накопленных дефицитов [9, 11, 12,]. Третий способ оценки — это использование опросников без измерения физических и лабораторных параметров.

В данном исследовании для оценки состояния астении были выбраны две близкие по измеряемым показателям шкалы — Fried и Green. Шкала Fried является одной из первых разработанных методов определения старческой астении и была проверена во многих исследованиях [4]. Отличительной чертой шкалы Green от других методов является ис-

пользование лабораторного показателя в качестве одного из критериев оценки старческой слабости [7]. Цель исследования — сравнение двух методов определения старческой астении и оценка их корреляции с клиническими характеристиками и отдаленными исходами у пациентов с ОКС.

Материалы и методы

В исследование были включены 144 пациента с ОКС, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург) за период январь—декабрь 2018 г. У 18 (12,5 %) пациентов был диагностирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, 59 (41 %) человек имели инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* и 67 (46,5 %) — нестабильную стенокардию. Средний возраст пациентов с ОКС составил $69,9 \pm 10,5$ лет (минимальный — 41 год, максимальный — 97 лет).

В ходе госпитализации пациентов с ОКС была проведена оценка на наличие синдрома старческой астении (ССА, *frailty*). Для оценки ССА были выбраны две шкалы — оценки хрупкости Green [7] и оценки хрупкости Fried [6]. Для оценки по шкале Green использовали следующие параметры: динамометрию, скорость ходьбы, физическую активность по шкале Katz [17], концентрацию альбумина. По результатам данной шкалы ССА диагностировали при наличии суммы баллов ≥ 5 из 12 возможных. Для оценки по шкале Fried измеряли динамометрию, скорость походки, физическую активность по шкале IPAQ (Международный опросник по оценке физической активности), потерю массы тела за последний год, чувство усталости и истощения за последнее время по самооценке. При наличии суммы баллов ≥ 3 из пяти возможных диагностировали наличие у пациента ССА.

Оценка ССА по критериям шкалы Green была проведена у 144 пациентов, в то время как по критериям шкалы Fried — только у 122 из 144 человек, включенных в исследование.

Для оценки распространенности ССА в возрастных группах все пациенты были разделены на три группы: 1-я — 22 человека 41–59 лет [16 (72,7 %) мужчин и 6 (27,3 %) женщин]; 2-я — 77 пациентов 60–74 лет [52 (67,5 %) мужчины и 25 (32,5 %) женщины]; 3-я — 45 пациентов 75–91 года [18 (40 %) мужчин и 27 (60 %) женщин].

Для оценки связи ССА с клинической картиной и отдаленной смертностью пациенты были раз-

делены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия старческой астении, диагностированной разными методами (120 пациентов без астении и 24 с астенией по шкале Green; 84 пациента без астении и 38 с астенией по шкале Fried).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 19 (США). Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро—Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Для проверки достоверности межгрупповых различий количественных признаков использовали критерии Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и критерия Фишера при частоте встречаемого признака ниже 5. Для оценки влияния ССА на отдаленный исход использовали бинарную логистическую регрессию, данные выражали как отношение шансов с расчетом доверительного интервала. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q25*; *Q75*). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (*n*, %).

Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для множественных сравнений при использовании критерия Манна—Уитни вводили поправку Бонферрони, отличия считали статистически значимыми при $p < 0,017$.

Результаты и обсуждение

Коронароангиография была проведена 123 (85,4 %) пациентам с ОКС, чрескожное коронарное вмешательство — 74 (51,4 %) пациентам, аортокоронарное шунтирование — 12 (8,3 %) больным, на консервативном лечении находились 58 (40,3 %) пациентов.

ССА по критериям шкалы Green был выявлен у 24 (16,7 %) пациентов из 144, в то время как по критериям шкалы Fried — у 38 (26,4 %) пациентов из 122. Только у 9 пациентов ССА был диагностирован одновременно по критериям обеих шкал. Медиана возраста пациентов с ССА по шкале Green составила 79,5 (71; 87,8) лет и без ССА — 68 (63; 74) лет ($p < 0,001$). По шкале Fried медиана возраста пациентов с ССА была 72,5 (66,8; 81) года и без ССА — 69 (63; 78) лет ($p = 0,078$), табл. 1.

Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия синдрома старческой астении (ССА), диагностированного при помощи шкал Green и Fried

Показатель	Шкала Green			Шкала Fried		
	пациенты без ССА, n=120	пациенты с ССА, n=24	p	пациенты без ССА, n=84	пациенты с ССА, n=38	p
Женщины, n (%)	50 (41,7)	8 (33,3)	0,447	28 (33,3)	23 (60,5)	0,005
Возраст, Me (Q25; Q75)	68 (63; 74)	79,5 (71; 87,8)	<0,001	69 (63; 78)	72,5 (66,8; 81)	0,078
ОКС без подъема ST/ ОКС с подъемом ST, n (%)	105 (87,5)/ 15 (12,5)	21 (87,5)/ 3 (12,5)	1,000	73 (86,9)/ 11 (13,1)	35 (92,1)/ 3 (7,9)	0,308
Гипертоническая болезнь III степени, n (%)	110 (91,1)	24 (100)	0,143	78 (92,9)	37 (97,4)	0,321
ОСН по Killip II–IV ФК, n (%)	12 (10)	3 (12,5)	0,717	8 (9,5)	6 (15,8)	0,315
ХСН, n (%)						
I ФК	8 (6,7)	2 (8,3)	0,178	4 (4,8)	2 (5,3)	0,809
II ФК	104 (87,4)	18 (75)		74 (88,1)	32(84,2)	
III ФК	7 (5,9)	4 (16,7)		6 (7,1)	4 (10,5)	
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	7 (5,9)	5 (20,8)	0,016	7 (8,4)	3 (7,9)	0,920
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (11,7)	5 (20,8)	0,226	9 (10,7)	9 (23,7)	0,061
Желудочковая тахикардия, n (%)	3 (2,5)	1 (4,2)	0,525	4 (4,8)	0 (0)	0,168
Легочная гипертензия, n (%)	2 (1,8)	1 (4,3)	0,426	3 (3,8)	0 (0)	0,227
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	44 (38,6)	16 (69,6)	0,006	36 (46,2)	18 (48,6)	0,802
ХБП, n (%)	5 (4,4)	2 (8,7)	0,392	4 (5,1)	2 (5,4)	0,905
Ожирение, n (%)	63 (52,5)	8 (33,3)	0,086	38 (45,2)	21 (55,3)	0,305
Сахарный диабет, n (%)	88 (74,6)	18 (75)	0,965	23 (27,4)	13 (34,2)	0,444
Анемия, n (%)	29 (24,2)	12 (50)	0,010	20 (23,8)	12 (31,3)	0,366
Дислипидемия, n (%)	88 (74,6)	18 (75)	0,965	63 (75,9)	25 (67,6)	0,340
СКФ, Me (Q25; Q75)	75,4 (61,8; 90,7)	70,7 (47; 84,8)	0,206	74,7 (57,9; 89,8)	69,1 (59; 83,1)	0,233
ФВ ЛЖ, Me (Q25; Q75)	59 (55; 67)	57 (43; 62)	0,031	58 (52; 63)	57 (55; 67)	0,340
Шкала GRACE, Me (Q25; Q75)	120 (96,5; 138,5)	141,5 (124; 155,5)	0,010	122 (103; 142)	126,5 (110,5; 145,3)	0,688

Примечание. ОКС без подъема ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОКС с подъемом ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОСН — острая сердечная недостаточность.

При оценке распространенности ССА у пациентов с ОКС в разных возрастных группах было выявлено, что при использовании шкалы Green количество пациентов с ССА статистически значимо больше в возрастной группе старше 75 лет по сравнению с более молодыми группами ($p < 0,001$). При оценке ССА методом Fried наблюдали тенденцию к увеличению частоты встречаемости данного синдрома у более возрастных пациентов, статистически значимых отличий не было получено в рассматриваемых группах. В табл. 2 представлены данные по количеству пациентов с ССА, оцененным разными методами (шкала Green и шкала Fried).

Было проведено сравнение основных клинических характеристик у пациентов с ССА и без астении, оцененной разными шкалами (см. табл. 1). Пациенты с ССА по шкале Green имели статистически значимо ниже ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без выявленной ССА [57 (43; 62) % vs 59 (55; 67) %, $p = 0,031$]. Также данные пациенты имели чаще нарушение сердечного ритма: так, у 20,8% пациентов с ССА наблюдали желудочковую экстрасистолию, в то время как у пациентов без астении — только у 5,9% ($p = 0,016$). Около 70% больных ОКС с ССА по шкале Green имели в диагнозе цереброваскулярную болезнь с дисциркуляторной энцефалопатией ($p = 0,006$) и 50% —

анемический синдром ($p=0,010$). При сравнении тех же показателей у пациентов с ССА и без нее, выявленной по критериям шкалы Fried, статистически значимых различий обнаружено не было.

У пациентов с ОКС была проведена оценка риска неблагоприятного исхода по шкале GRACE. При использовании шкалы Green для оценки ССА, медиана балла по шкале GRACE при госпитализации у пациентов с ССА была статистически значимо выше и составила 141,5 (124; 155,5) по сравнению с пациентами без ССА — 120 (96,5; 138,5) при $p=0,010$ (см. табл. 1). При использовании метода Fried для диагностики ССА статистически значимых различий в риске между группами пациентов без астении и с астенией не было получено (см. табл. 1).

Для оценки наличия связи между ССА у пациентов с ОКС и риском наступления смерти через 1 год после госпитализации был проведен логистический регрессионный анализ. По результатам однофакторного регрессионного анализа ССА по шкале Green был предиктором смерти в течение 1 года после госпитализации (ОШ 12,421 [2,126–72,571] при $p=0,005$). После скорректированного регрессионного анализа по возрасту и полу ССА сохранил независимую связь с летальным исходом (ОШ 7,770 [1,052–57,376] при $p=0,044$). ССА, оцененный шкалой Fried, по данным анализа не являлся предиктором смерти в течение 1 года у пациентов с ОКС (ОШ 4,970 [0,868–28,450] при $p=0,072$).

В результате нашего исследования доля пациентов с ССА варьировала от метода определения астении. Так, при использовании шкалы Fried количество больных с астенией составило 26,4%, в то время как оценка по шкале Green дала несколько ниже процент от общего количества — 16,7%. В первом российском проспективном когортном исследовании «Хрусталь», посвященном изучению гериатрических синдромов у лиц 65 лет и старше, распространенность старческой астении при использовании модели Fried составила 21,1%. В работе J. Sanchis и соавт. при оценке старческой астении и других гериатрических синдромов у больных ОКС, частота больных с астенией при использовании метода Fried была 34%, а при диагностике шкалой Green — 48% [15]. Согласно опубликованному в 2018 г. метаанализу имеющихся в литературе данных, медианная частота выявления синдрома хрупкости у больных ОКС старческого возраста составила 31,5% [2].

Количество пациентов с синдромом старческой астении (ССА) и без него в разных возрастных группах, n (%)

Параметр	41–59 лет	60–74 года	Старше 75 лет
<i>Шкала Green (n=144)</i>			
Без ССА	22 (100)	69 (89,6)	29 (64,4)
ССА	0 (0)	8 (10,4)	16 (35,6)*.**
<i>Шкала Fried (n=122)</i>			
Без ССА	12 (75)	46 (74,2)	26 (59,1)
ССА	4 (25)	16 (25,8)	18 (40,9)

* $p<0,001$ — между пациентами возрастных групп 60–74 года и старше 75 лет; ** $p=0,001$ между пациентами возрастных групп 41–59 лет и старше 75 лет.

По результатам нашего исследования у пациентов старше 75 лет частота старческой астении была выше по сравнению с более молодыми пациентами. Следует отметить, что использование шкалы Green не выявило пациентов с ССА в группе пациентов моложе 60 лет, в отличие от использования шкалы Fried. Несмотря на то, что ССА характерен для лиц пожилого и старческого возраста, он также может наблюдаться и у лиц среднего возраста [8]. Однако в этом случае использование термина «старческая астения» является не совсем корректным.

В результате оценки клинических характеристик у пациентов со старческой астенией, выявленной при использовании шкалы Fried, было показано, что статистически значимые различия наблюдаются только по гендерному признаку. Количество женщин в группе с ССА превалировало над количеством мужчин. При использовании шкалы Green для определения статуса старческой астении пациенты, вошедшие в данную группу, имели статистически значимо ниже ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без выявленной астении, а также у данных пациентов чаще встречали нарушение сердечного ритма, около 70% больных имели в диагнозе цереброваскулярную болезнь с дисциркуляторной энцефалопатией и 50% — анемический синдром.

В ряде исследований была показана связь ССА и риска неблагоприятного исхода. Так, в исследовании G. L. Alonso Salinas и соавт. пациенты с ССА характеризовались более высоким риском смерти по шкалам GRACE ($154,4\pm 23,1$ и $141,4\pm 20,6$ балла, $p<0,001$), TIMI ($4,6\pm 1,1$ и $3,4\pm 1,1$ балла, $p<0,001$) и кровотечений по шкале CRUSADE ($48,2\pm 14,5$ и $34,1\pm 12,9$ балла, $p<0,001$). При многофакторном анализе старческая астения была

независимым предиктором госпитальной смерти — ОШ 12,1 (95 % ДИ 1,4–103) [1]. В работе S. Blanco и соавт. при многофакторном анализе ССА являлся независимым предиктором общей смертности — ОШ 3,60 (95 % ДИ 1,70–7,63) [3]. По результатам наших данных, при использовании шкалы Green для выявления пациентов с ССА наблюдали, что они имеют выше риск по шкале GRACE, а также наличие данного синдрома, по результатам регрессионного анализа, было независимым предиктором отдаленного неблагоприятного исхода — смерти через 1 год после госпитализации. Использование шкалы Fried для оценки старческой астении у пациентов с ОКС в нашем исследовании не дало статистически значимых различий ни по клиническим характеристикам, ни в оценке риска неблагоприятного исхода.

Несмотря на то, что обе шкалы включают близкие оценочные критерии, в ряде исследований у пациентов с ОКС шкала Green показала себя более сильным предиктором наступления неблагоприятного исхода по сравнению со шкалой Fried [14, 15]. Авторы связывают данные различия с различной категоризацией используемых в шкалах критериев для оценки старческой астении. Так, в шкале Green три из четырех критериев (концентрация альбумина в сыворотке, сила рукопожатия, скорость походки) разбиты на квантили, каждому из которых присвоен свой оценочный балл, в то время как в шкале Fried оценка каждого критерия идет по двоичной системе: 1 балл — за наличие критерия у испытуемого и 0 баллов — за его отсутствие. Это приводит к тому, что шкала Green выявляет пациентов с более выраженным ССА, чем шкала Fried.

Заключение

Хочется отметить, что обе шкалы в силу наличия таких тестов, как измерение скорости ходьбы, силы рукопожатия, и длинные опросники по определению физической активности представляют собой достаточно трудоемкий процесс оценки старческой астении у пациентов, требующих неотложной кардиологической помощи. Выбранные для нашего исследования шкалы не могут быть рекомендованы для включения в рабочую схему по прогнозу неблагоприятного исхода на госпитальном этапе и выбору тактики лечения у больных с острым коронарным синдромом в силу невозможности выполнения сложных тестов у таких пациентов. Это требует

от нас поиска более простых и не менее ценных критериев определения старческой астении.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Alonso Salinas G.L., Sanmartín F.M., Pascual I.M. et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients // *Europ. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2016. Vol. 5. № 5. P. 434–440.
2. Bebb O., Smith F.G., Clegg A. et al. Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review // *Europ. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2018. Vol. 7. № 2. P. 166–175.
3. Blanco S., Ferrières J., Bongard V. et al. Prognosis impact of frailty assessed by the Edmonton Frail Scale in the setting of acute coronary syndrome in the elderly // *Canad. J. Cardiol*. 2017. Vol. 33. № 7. P. 933–939.
4. Bouillon K., Kivimaki M., Hamer M. et al. Measures of frailty in population-based studies: an overview // *BMC Geriatr*. 2013. Vol. 13. № 1. P. 64–75.
5. Engberding N., Wenger N.K. Acute coronary syndromes in the elderly // *F1000*. 2017. Vol. 6. P. 1791.
6. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Gerontol*. 2001. Vol. 56. № 3. P. 146–157.
7. Green P., Woglom A.E., Genereux P. et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience // *JACC Cardiovasc. Interv*. 2012. Vol. 5. № 9. P. 974–981.
8. Hanlon P., Nicholl B.I., Jani B.D. et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants // *Lancet Publ. Hlth*. 2018. Vol. 3. № 7. P. 323–332.
9. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging // *TSWJ*. 2001. Vol. 1. P. 323–336.
10. Newman A.B., Gottdiener J.S., Mcburnie M.A. et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty // *J. Gerontol*. 2001. Vol. 56. № 3. P. 158–166.
11. Rockwood K., Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits // *J. Gerontol*. 2007. Vol. 62. № 7. P. 722–727.
12. Rockwood K., Wolfson C., McDowell I. The Canadian Study of Health and Aging: organizational lessons from a national, multicenter, epidemiologic study // *Int. Psychogeriatr*. 2001. Vol. 13. P. 233–237.
13. Sánchez E., Vidán M.T., Serra J.A. et al. Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older patients with acute cardiac diseases // *Heart*. 2011. Vol. 97. № 19. P. 1602–1606.
14. Sanchis J., Bonanad C., Ruiz V. et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome // *Amer. Heart J*. 2014. Vol. 168. № 5. P. 784–791.
15. Sanchis J., Ruiz V., Bonanad C., et al. Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome // *Mayo Clin. Proc*. 2017. Vol. 92. № 6. P. 934–939.
16. Savonitto S., Morici N., De Servi S. Treatment of acute coronary syndromes in the elderly and in patients with comorbidities // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2014. Vol. 67. № 7. P. 564–573.
17. Shelkey M., Wallace M. Katz index of independence in activities of daily living (ADL) // *Urol. Nurs*. 2007. Vol. 27. № 1. P. 93–94.

Поступила в редакцию 04.06.2020

После доработки 04.06.2020

Принята к публикации 28.06.2020

L. V. Borisova, A. S. Pushkin, S. V. Kim, V. V. Yakovlev, N. M. Anichkov, S. A. Rukavishnikova

**COMPARATIVE EVALUATION OF SCALES FOR THE ASSESSMENT OF SENILE ASTHENIA SYNDROME
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

City Multidisciplinary Hospital № 2, 5 Uchebnyj per., St. Petersburg 194354, e-mail: b2@zdrav.spb.ru

The syndrome of senile asthenia (frailty) in patients with acute coronary syndrome is recognized as one of the risk factors for the development of adverse outcomes after undergoing cardiosurgical interventions, and the search for an optimal method for assessing this syndrome could be a screening to identify patients at increased risk. This study compares two methods for assessing senile asthenia syndrome in patients with acute coronary syndrome, its prevalence in this category of patients, its relationship with clinical characteristics and 1-year mortality after hospitalization. According to the results of the study, senile asthenia syndrome was observed more often in the group of patients older than 75 years. Patients with senile asthenia assessment using the Green scale had a higher risk on the GRACE scale and the presence of this syndrome was an independent 1-year mortality predictor after hospitalization.

Key words: *senile asthenia syndrome (frailty), Fried Scale, Green Scale, acute coronary syndrome*

В. А. Бывальцев^{1,2,3}, А. А. Калинин^{1,2}, А. К. Оконешникова^{1,2}, А. В. Егоров²,
В. Ю. Голобородько², Э. Е. Сатардинова³, Г. Ю. Левина², М. Ю. Бирючков⁴

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАЗЕРНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО КОРЕШКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

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 — анализ результатов хирургического лечения первичной невралгии тройничного нерва при использовании лазерной деструкции чувствительного корешка у пациентов пожилого и старческого возраста. Проспективно изучены результаты лечения 25 пациентов старше 65 лет с устойчивой к консервативному лечению тригеминальной болью, которым была проведена лазерная деструкция чувствительного корешка тройничного нерва (970 нм, частота 9 Гц и мощность 3 Вт в суммарной дозе 100 Дж) в период 2018–2019 гг. Средний катамнез наблюдения составил 12 мес. В результате установлено значительное снижение интенсивности болевых ощущений по шкале лицевой боли с 87 (83,5; 91,5) до 15,5 (12,5; 18,5) мм ($p=0,002$) в отдаленном периоде. В среднем через 12 мес после операции выявлено значимое увеличение показателей физического и психологического компонентов здоровья по опроснику SF-36 ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно). В катамнезе по шкале Маспаб отмечены преимущественно отличные ($n=23$; 92%) и хорошие ($n=2$; 8%) результаты лечения. Зарегистрировано одно (4%) периоперационное осложнение и два (8%) неблагоприятных последствия анестезиологического пособия. Таким образом, применение лазерной деструкции чувствительного корешка при первичной невралгии тройничного нерва у пациентов пожилого и старческого возраста позволяет значительно снизить уровень дооперационного болевого синдрома и улучшить качество жизни при низком риске формирования неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, чувствительный корешок, пожилые пациенты, лазерная деструкция, радиочастотная деструкция

Невралгия тройничного нерва (НТН) является ведущей диагностируемой формой лицевой боли с распространенностью 30–50 больных

на 100 тыс. населения и заболеваемостью 2–4 человека на 100 тыс. населения по данным ВОЗ [22]. Указанная патология считается доминирующей проблемой у пациентов пожилого и старческого возраста, сопровождается значительным снижением качества жизни, а также остается частой причиной снижения трудоспособности и обращения в медицинские учреждения [3, 22].

До сих пор остаются не установленными этиология и патогенез НТН. В специализированной литературе имеются противоречивые сведения о развитии данной патологии. О. Н. Савицкая и соавт. указывают на то, что у 25–35 % пациентов НТН ассоциируется с врожденными или приобретенными сужениями подглазничного канала [5]. W. E. Dandy в 1934 г. показал, что в 60 % случаев причиной НТН является компрессия тройничного нерва различными патологическими образованиями, в том числе опухолями задней черепной ямки [11]. W. J. Gardner и соавт. пришли к выводу, что причиной развития НТН является сосудистая компрессия чувствительного корешка тройничного нерва, например извилистые и патологически расширенные сосуды верхней или передней нижней мозжечковой артерии [12]. Кроме этого, имеются данные о возможной причине развития тригеминальной боли при рассеянном склерозе как результат демиелинизирующих процессов проводящих путей ядер тройничного нерва в стволе мозга либо волокон чувствительного корешка тройничного нерва в воротной зоне [2].

На сегодняшний день отсутствует единый алгоритм лечебной тактики при НТН. Консервативное

лечение включает противоэпилептические препараты в комбинации с седативной и сосудистой терапией [6]. С 1961 г. широко и повсеместно применяют Карбамазепин (Carbamazepine), Окскарбазепин (Oxcarbazepine), которые являются препаратами первого выбора для лечения больных с НТН. В 58–60 % при лечении Карбамазепином удается купировать лицевой болевой синдром, вызванный НТН. Физиотерапевтические методы включают применение тепловых воздействий в период обострений болевого синдрома. Анальгетирующий, мионейростимулирующий, трофический эффекты оказывают диадинамические токи [6, 11, 20].

К хирургическим методам лечения НТН относятся деструктивные методы, такие как радиочастотная, глицероловая деструкции тройничного (гассерова) узла, неврэктомия, Y-Knife, а также микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва при сосудисто-нервном конфликте. В специализированной литературе встречаются данные о высокой частоте рецидивов болевого синдрома в 50–100 % случаев и о периоперационных хирургических осложнениях до 35 % случаев [4, 7, 8, 13–17].

Эффективность вышеописанных хирургических методик зависит от предоперационного планирования и клинико-инструментального отбора пациентов. При этом развитие периоперационных осложнений тесно связано с видом деструкции невралных структур и окружающих тканей, а также от соблюдения методологии пункционного хирургического вмешательства.

В старшей возрастной группе использование агрессивных операционных методик ограничено наличием соматических противопоказаний, а применение минимально-инвазивных манипуляций должно иметь наименьший риск неблагоприятных последствий. Противоречивая информация о результатах малоинвазивной денервации чувствительного корешка тройничного нерва явилась побудительным моментом для данного исследования.

Цель исследования — анализ результатов хирургического лечения первичной невралгии тройничного нерва при использовании лазерной деструкции чувствительного корешка у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Проспективно в период 2018–2019 гг. в центре нейрохирургии клинической больницы «РЖД-

Медицина» (Иркутск) 25 пациентам пожилого и старческого возраста (старше 65 лет) выполняли прогностические медикаментозные блокады в точке Балле 2 % раствором новокаина и 15 мг гидрокортизона. Положительным результатом тестовой блокады считали снижение болевого синдрома на 40–50 %. Пациентам с положительной тестовой пробой была проведена лазерная деструкция чувствительного корешка тройничного нерва (970 нм, частота 9 Гц и мощность 3 Вт в суммарной дозе 100 Дж).

Критериями включения являлись наличие стойкого выраженного болевого синдрома и отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение более 4 нед, предварительная положительная прогностическая медикаментозная блокада, степень физического статуса ASA I–III, переносимость всех используемых препаратов. Критерии исключения: клинико-инструментальные данные, свидетельствующие о необходимости открытого хирургического вмешательства; степень физического статуса ASA выше III класса; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность).

Всем пациентам осуществляли комплексный дооперационный клинико-неврологический и инструментальный анализ. Проводили МРТ — 1,5 T Magnetom Siemens Essenzal General для исключения объемного образования в месте выхода тройничного нерва и сосудисто-невралного конфликта между петлей верхней мозжечковой артерии и тригеминальным чувствительным корешком.

Изучали антропометрические показатели (пол, возраст) и клинические данные (уровень болевого синдрома — по лицевой шкале боли, качество жизни — по опроснику Short Form Medical Outcomes Study, SF-36). Также анализировали количество неблагоприятных лекарственных последствий и число периоперационных хирургических осложнений. Клинические результаты лечения пациентов оценивали в катамнезе до 12 мес.

Все операции проводили под руководством одного анестезиолога-реаниматолога с использованием мультимодальной анальгезии: за 30 мин применяли инфузию 1 000 мг парацетамола, внутривенную анестезию осуществляли раствором дексметомидина в дозе 1 мкг/кг в течение 10–15 мин с последующим введением инфузоматом в дозировке 0,4–0,7 мкг/кг в час, для дополнительного обезболивания использовали Фентанил однократно болюсно в дозе 0,04 мкг/кг.

Оперативные вмешательства проводили одной хирургической бригадой по общепринятым в нейрохирургии стандартам под интраоперационным рентгенологическим контролем ЭОП («Philips», Нидерланды), в положении пациента лежа на спине с валиком под грудной отдел позвоночника (рис. 1), с разгибанием в шейном отделе позвоночника и с поворотом головы в контралатеральную сторону с приоткрытым ртом. После обработки операционного поля раствором антисептиков двукратно, под рентгенологическим контролем выполняли пункцию овального отверстия по F. Härtel (1912 г.) — прокол мягких тканей лица проводили пункционной иглой (G 20, L 200 mm). Место входа иглы располагалось на 2 см латеральнее угла рта на симптоматичной стороне. Затем под рентгенологическим контролем пункционную иглу продвигали к медиальному краю овального отверстия снизу вверх (рис. 2, а), далее иглу продвигали в медиальные отделы овального отверстия в тригеминальную цистерну (на данном этапе пациенты обычно отмечали резкое усиление болевого синдрома), рис. 2, б. Мандрен иглы заменяли оптоволоконным световодом (рис. 2, в) и осуществляли деструкцию II и III ветви тройничного нерва импульсным излучением лазера 970 нм, частота



Рис. 1. Положение пациента на операционном столе

9 Гц, мощность 3 Вт в суммарной дозе 170 Дж. При этом пациент отмечал резкое усиление болевого синдрома в зоне иннервации I, II или III ветви, а затем значительное уменьшение интенсивности болевых ощущений вплоть до полного их исчезновения. После этого мандрен извлекали, оценивали чувствительность в зоне иннервации (была сохранена во всех случаях), оценивали функцию двигательного корешка тройничного нерва. Общая схема лазерной деструкции чувствительного корешка тройничного нерва представлена на рис. 3.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ обработки баз данных Microsoft Excel и Statistica 8.0. Для обработки шкал SF-36 использовали онлайн-калькулятор для подсчета параметров качества жизни [18]. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности принят уровень $p < 0,05$. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде $Me (25; 75)$.

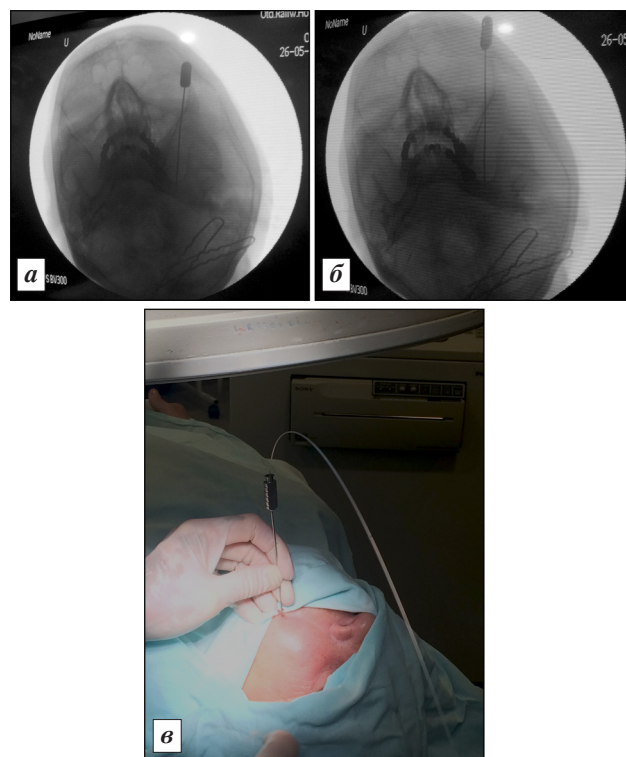


Рис. 2. Интраоперационная деструкция тройничного (гассерова) узла справа:

- а — определение положения проводниковой иглы в проекции верхнего моляра под рентгенологическим контролем;
- б — интраоперационная флюороскопия с детекцией расположения проводниковой иглы в проекции овального отверстия;
- в — общий вид установки оптоволоконного световода для проведения лазерной деструкции тройничного узла

Результаты и обсуждение

Общая характеристика обследуемых пациентов представлена в *табл. 1*. При анализе установлено превалирование лиц женского пола, которые имели преимущественно минимальную степень операционно-анестезиологического риска по ASA.

Параметры хирургических вмешательств и характеристики послеоперационного периода отражены в *табл. 2*. Анализ данных подтвердил минимально-инвазивный характер проводимых оперативных вмешательств.

Исследование интенсивности болевых ощущений по шкале лицевой боли показало значительное её уменьшение с 87 (83,5; 91,5) до 7,5 (3,5; 10) мм при выписке ($p < 0,001$) и в отдаленном послеоперационном периоде 15,5 (12,5; 18,5) мм ($p = 0,002$), *рис. 4*.

При оценке качества жизни пациентов по опроснику SF-36 в среднем через 12 мес после операции установлено значимое увеличение показателей физического и психологического компонентов здоровья ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно), *рис. 5*.

В среднем через 12 мес после операции по шкале субъективной оценки Маспab пациентами отмечены в основном отличные ($n = 23$; 92 %) и хорошие ($n = 2$; 8 %) результаты лечения, неудовлетворительных результатов не было.

В обследуемой группе пациентов зарегистрировано одно (4 %) периоперационное осложнение в виде формирования подкожной гематомы. Использование физиотерапевтических методик позволило достигнуть клинического улучшения в течение госпитализации.

В раннем послеоперационном периоде зафиксировано два (8 %) неблагоприятных последствия анестезиологического пособия — рвота (1) и брадикардия (1). Оба случая были купированы консервативными мерами без удлинения сроков нахождения пациента в палате реанимации.

Хирургическое лечение первичной НТН у пациентов пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой в современной нейрохирургии. Для данной патологии характерно сокращение периодов ремиссий и удлинение времени обострения заболевания с увеличением возраста пациентов. Это связано с инволютивными процессами в организме человека, когда клетки миелиновой оболочки периферических нервов интенсивно дегенерируют и к 65 годам около 30 % этих волокон разрушается [1, 9].

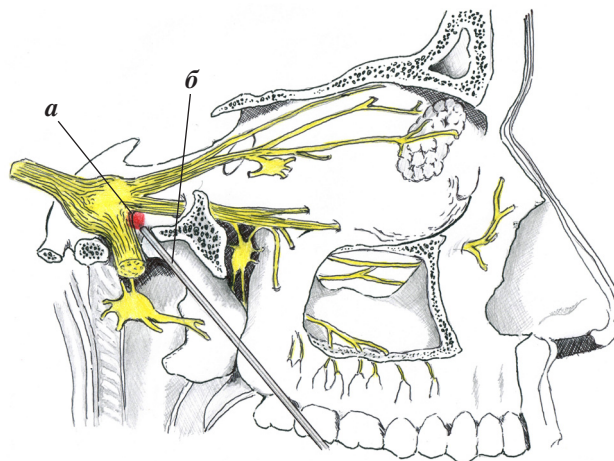


Рис. 3. Схематическое изображение доступа к овальному отверстию и деструкции II и III ветвей тройничного нерва:

a — овальное отверстие, б — пункционная игла с лазерным световодом (оригинальный рисунок авторского коллектива)

Таблица 1

Антропометрические и гендерные характеристики обследуемых пациентов, n (%)

Параметр		Обследуемая группа, n=25
Возраст, лет [Me (25; 75)]		72 (65; 71)
Пол	мужской	10 (40)
	женский	15 (60)
Оценка по ASA	I	17 (68)
	II	5 (20)
	III	3 (12)

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств и послеоперационного периода у обследуемых пациентов

Критерий	Обследуемая группа, n=25
Длительность операции, мин [Me (25; 75)]	92 (74; 118)
Время вертилизации, мин [Me (25; 75)]	120 (78; 142)
Продолжительность нахождения в стационаре, дни [Me (25; 75)]	5 (3; 7)

Консервативная тактика при первичной НТН предусматривает длительный прием Карбамазепина (Carbamazepine) или Окскарбазепина (Oxcarbazepine), которые в больших концентрациях оказывают угнетающее действие на ЦНС и дыхательную систему, что особенно актуально при коморбидных состояниях [6]. Поэтому у пациентов старшей возрастной группы высокие дозы антиконвульсантов и недостаточная

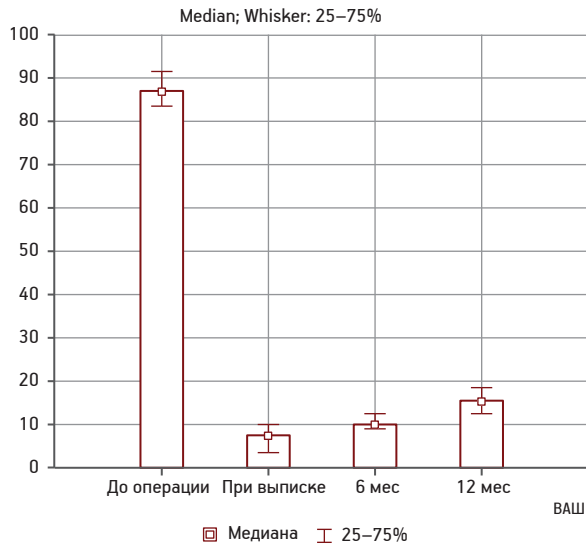


Рис. 4. Показатели уровня болевого синдрома у обследованных пациентов по шкале лицевой боли в динамике

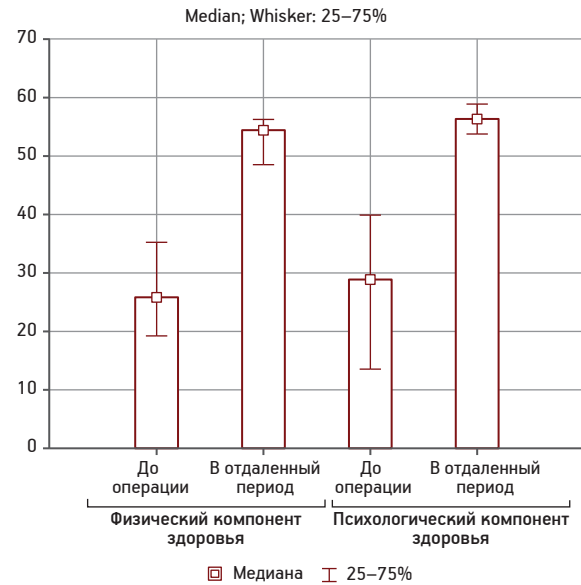


Рис. 5. Показатели качества жизни у обследованных пациентов по опроснику SF-36

их клиническая эффективность сопряжены с риском развития лекарственных неблагоприятных последствий [1].

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), фармакорезистентным пациентам при первичной НТН целесообразно оперативное лечение [17, 18]. При этом выполнение открытых вмешательств в старшей возрастной группе ассоциируется с высокой частотой периоперационных осложнений и соматических противопоказаний [1]. Потенциально безопасными у данной категории пациентов являются пункционные малоинвазивные методы (от инъекционных блокад до деструктивных вмешательств), которые, в свою очередь, имеют высокую частоту рецидивов болевого синдрома (до 70%) [15–17, 19].

Одним из малоинвазивных и безопасных методов лечения первичной НТН является радиохирургическое лечение гамма-ножом, точность которого составляет (0,1–0,2 мм) [13, 22]. Такой метод лечения в настоящее время успешно зарекомендовал себя при хирургическом лечении пациентов, имеющих противопоказания к выполнению открытых хирургических вмешательств в связи с наличием сопутствующих заболеваний, особенно в пожилом и старческом возрасте [13]. В специализированной литературе указывается на противоречивые результаты применения гамма-ножа при НТН. Так, J. T. Zachary и соавт. исследовали результаты лечения 17 пациентов с первичной НТН, которые принимали антикоагулянтную

терапию и имели противопоказания к выполнению открытых хирургических вмешательств. Все респонденты прошли три курса стереотаксической хирургии гамма-ножом, в результате которых у 8 (47,1%) пациентов наступило полное купирование болевого синдрома, у 8 (47,1%) отмечено частичное купирование болевого синдрома, через 2 мес у 3 (17,6%) пациентов развилось усиление гипестезии лица, у 2 (11,8%) пациентов развился неврологический дефицит в виде гипестезии лица [22]. А. Halil и соавт. провели ретроспективное исследование результатов лечения 24 пациентов с первичной НТН, которым была проведена радиохирurgia гамма-ножом Leksell Model C («Elekta», Швеция). Через 3 мес наблюдения установлены отличные результаты у 16 (76%) пациентов. В 2 (9%) случаях развилось осложнение после лечения — гипестезия II ветви тройничного нерва и парез лица [13].

Гамма-нож — это безопасный, малоинвазивный метод, который можно было бы рассматривать как хирургическое лечение первой линии для пациентов старшей возрастной группы [13, 22]. Учитывая, что данный метод лечения в настоящее время проводится только на коммерческой основе или по федеральным квотам, ожидание которых составляет 6–24 мес, данный метод является недоступным для многих граждан РФ.

В специализированной литературе имеются данные о результатах применения радиочастотной деструкции чувствительного корешка тройничного нерва. Клиническая эффективность данной мани-

пуляции зависит от предоперационного подбора пациентов и правильного выполнения хирургического вмешательства [16, 18–21]. В отечественной литературе можно встретить работы, посвященные лазерной деструкции периферических ветвей тройничного нерва [4, 7].

Н. Wu и соавт. представили систематический обзор опубликованных данных с января 1998 г. по апрель 2018 г., посвященный сравнению и оценке безопасности радиочастотной деструкции чувствительно корешка при НТН. Сравнительный анализ проводили между непрерывной, импульсной и комбинированной радиочастотной деструкцией. Изучены результаты 34 исследований с участием 3 558 пациентов. Авторы пришли к выводу, что между импульсной и непрерывной радиочастотной деструкцией не было статистически значимой разницы при лечении НТН, тогда как непрерывный радиочастотный ток был эффективнее комбинированного ($p < 0,05$). При сравнительном анализе осложнений выявлено значительное снижение риска при использовании импульсного и комбинированного тока [20].

G. Liu и соавт. изучили эффективность и безопасность повторной радиочастотной термокоагуляции ($n=31$) при НТН по сравнению с первичной деструкцией тройничного нерва ($n=41$). Результаты оценивали по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), катамнез наблюдения составил 24 мес. Авторы выявили сопоставимую эффективность радиочастотной термокоагуляции в течение 48 ч у 96,8 % пациентов I группы и у 90 % II группы ($p > 0,05$). Через 24 мес отличные и хорошие результаты зарегистрированы у 74,2 % пациентов I группы и у 73,2 % II группы. Они также не имели межгрупповых различий ($p > 0,05$) [15].

Н. В. Посохов опубликовал результаты лазерной нейротомии периферических ветвей тройничного нерва у 79 пациентов. Преимущественная локализация болевого синдрома в зоне иннервации I ветви была у 6 (26,9 %) пациентов, II — у 11 (13,9 %), III — у 9 (11,4 %), I–II ветвей — у 20 (25,3 %), II–III ветвей — у 20 (25,3 %) и одновременно в зоне I–II–III ветвей — у 9 (12,4 %). Хирургическое вмешательство выполняли лазером с длиной волны 980 нм и мощностью до 7 Вт. В результате получены отличные и хорошие результаты на следующие сутки после хирургического вмешательства у 67 пациентов. Зарегистрированы рецидивы болевого синдрома у 22 пациентов в сроки 3–42 мес. Из осложнений автор выделил только развитие подкожных гематом в области операции

у пациентов старческого возраста. Автор пришел к выводу, что лазерная методика деструкции является более управляемой, чем радиочастотная [4].

Похожие результаты лечения получил В. В. Щедренюк и соавт. В своем исследовании авторы провели сравнительный анализ нескольких способов воздействия на периферические ветви тройничного нерва у пациентов с НТН. Авторы провели анализ результатов лечения 618 пациентов, которые были распределены по способам воздействия на периферические нервы тройничного нерва: спиртоновокаиновая блокада — 182 (29,5 %), феноловая блокада — 135 (21,8 %), электродеструкция — 243 (39,3 %), лазерная деструкция — 58 (9,4 %). При оценке длительности ремиссии установлены более продолжительные ее сроки после лазерной деструкции: спиртоновокаиновая блокада — $4 \pm 1,3$ мес, феноловая блокада — $5 \pm 2,4$ мес, электродеструкция — $6 \pm 2,2$ мес, лазерная деструкция — $7 \pm 2,6$ мес [7].

Использование пункционной методики лазерной деструкции чувствительного корешка тройничного нерва является малоинвазивным методом лечения первичной НТН, который позволяет минимизировать хирургическую агрессию [4, 7]. Данный вид лечения способствует уменьшению риска образования грубых дегенеративных изменений в волокнах тройничного нерва, которые встречаются после глицероловой деструкции, а также предотвращает формирование неврологического дефицита в виде гипестезии пораженной половины лица, слабости жевательных мышц, которые возникают после радиочастотной деструкции [10, 18, 21].

Одним из преимуществ использования лазерной денервации чувствительного корешка тройничного нерва, на наш взгляд, является методика ее выполнения, в частности доступа к овальному отверстию и отсутствие прямого контакта с невральными структурами за счет рассеивающего луча. Во время операции проводниковая игла со световодом не проводится глубже внутренних краев овального отверстия. Это является возможным благодаря распределению тепловой лазерной энергии в конце световода, которая имеет форму конуса, обращенного основанием к объекту воздействия. В связи с этим происходит рассеивание луча, что значительно сокращает риски интракраниальных повреждений. Применение волоконно-оптического световода при выполнении лазерной деструкции позволяет получить точное, дозированное разрушающее воздействие путем изменения температуры дистального конца световода [1, 9]. При

радиочастотной деструкции для достижения клинического эффекта необходим непосредственный контакт электрода с объектом воздействия, и для этого его окончание погружают в овальное отверстие на 4–5 мм, что сопряжено с высоким риском развития интракраниальных осложнений [20, 23].

Для того, чтобы подтвердить вышеприведенное мнение, сравним полученные нами результаты с данными радиочастотной деструкции чувствительного корешка тройничного нерва. Так, в исследовании W.-X. Zhao и соавт. указывается на развитие таких нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде, как слабость жевательных мышц у 64 % пациентов в группе радиочастотной деструкции при температуре 75 °С и гипестезия лица у 86 % [23]. Р. Yao и соавт. провели рандомизированное контролируемое проспективное исследование лечения первичной НТН II и III ветвей у 1 354 пациентов. В раннем послеоперационном периоде авторы зарегистрировали ряд осложнений: подкожная гематома лица — у 426 (31,46 %), наружный отит — у 88 (6,5 %), снижение роговичного рефлекса — у 64 (4,73 %), онемение лба — у 83 (6,13 %), брадикардия и тахикардия — у 57 (4,21 %) пациентов [21].

Результаты малоинвазивных пункционных методов при лечении НТН свидетельствуют о достаточно высокой ее эффективности и безопасности [16–18, 20]. В большинстве случаев применение данных способов сопровождается длительным обезболивающим эффектом уже в первые часы после манипуляций. Интраоперационный риск, обусловленный доступом к чувствительному корешку тройничного нерва, сопряжен с такими осложнениями, как внутричерепные кровотечения, повреждение невралных структур, инфекция области хирургического вмешательства [21]. Сокращение количества интраоперационных осложнений зависит от знания хирургом точной анатомо-топографической особенности основания черепа.

В проведенном исследовании ($n=25$) установлено, что все операции оказались высокоэффективными по уровню болевого синдрома и качеству жизни как в раннем (при выписке), так и в отдаленном (в среднем 12 мес) послеоперационных периодах, а также имели минимальное число послеоперационных хирургических осложнений и частоту неблагоприятных последствий анестезиологического пособия у лиц пожилого и старческого возраста.

По нашему мнению, стойкий клинический эффект лазерной деструкции чувствительного кореш-

ка связан с тем, что высокоинтенсивное лазерное излучение вызывает полную деструкцию нервного волокна, делая невозможным его регенерацию.

Заключение

Применение лазерной денервации чувствительного корешка при первичной невралгии тройничного нерва является высокоэффективной малоинвазивной хирургической методикой у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая результативность подтверждена значительным снижением уровня дооперационного болевого синдрома и улучшением качества жизни, при низком риске формирования послеоперационных хирургических осложнений и неблагоприятных последствий анестезиологического пособия.

Требуются дальнейшие исследования для оценки исходов лазерного хирургического лечения первичной невралгии тройничного нерва на большем числе респондентов, а также проведение сравнительного анализа с другими хирургическими методиками.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бывальцев В.А., Голобородько В.Ю., Калинин А.А., и др. Анализ результатов эффективности дексмедетомидина при лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника минимально-инвазивными пункционными методиками у пациентов пожилого возраста // Успехи геронтол. 2018. № 3. С. 408–415.
2. Балязина Е.В., Гончарова З.А., Сехвейл С.М. Невралгия тройничного нерва у больных рассеянным склерозом // Неврол. журн. 2012. № 2. С. 22–26.
3. Николаева А.А., Журавлев В.П., Макарова А.Ш. Изучение классификации лицевых болей на основании литературного обзора // Уральский мед. журн. 2015. Т. 133. № 10. С. 79–83.
4. Посохов Н.В. Лазерная нейротомия периферических ветвей тройничного нерва — новый способ лечения фармакорезистентных прозопагий // Фотобиол. та фотомед. 2017. № 1–2. С. 37–42.
5. Савицкая О.Н., Карлов В.А. Проблемы тригеминальной невралгии // Журн. неврол. и психиатр. 1989. № 89. С. 3–7.
6. Турбина Л.Г. Сравнительный анализ эффективности комплексной фармакотерапии боли при невралгии тройничного нерва // Рус. мед. журн. 2014. № 10. С. 751–760.
7. Щедренко В.В., Иваненко А.В., Могучая О.В. и др. Способы воздействия на периферические ветви тройничного нерва при его невралгии // Вестн. хир. 2009. № 2. С. 50–52.
8. Asplund P., Blomstedt P., Bergenheim A.T. Percutaneous balloon compression vs percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for the primary treatment of trigeminal neuralgia // J. Neurosurg. 2016. Vol. 78. № 3. P.421–428.
9. Belykh E.G., Yagmurlu K., Martirosyan N.L. et al. Laser application in neurosurgery // Surg. Neurol. Int. 2017. Vol. 8. P. 274.
10. Chan W.K., Azmi N., Mahadeva S., Goh K.L. Split-dose vs same-day reduced-volume polyethylene glycol electrolyte lavage solution for morning colonoscopy // Wld J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 39. P. 14488–14494.

11. Dandy W.E. Section of the sensory root of the trigeminal nerve at the pons // *Bull. Hopkins Hosp.* 1925. Vol. 2. P. 105–112.
12. Gardner W.J., Miclos M.V. Respons of trigeminal neuralgia to «decompression» of sensory root. Discussion of cause of trigeminal neuralgia // *J. Amer. Med. Ass.* 1959. Vol. 170. № 15. P. 1773–1777.
13. Halil A., Didem C., Kerime A. et al. The efficacy of gamma knife radiosurgery in patients with trigeminal neuralgia: The initial experience of the Bezmialem Vakif University // *J. Neurol. India.* 2019. Vol. 67. P. 476–480.
14. Henson C.F., Goldman H.W., Rosenwasser R.H. et al. Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63. № 1. P. 82–90.
15. Liu G., Du Y., Wang X., Ren E.Y. Efficacy and Safety of Repeated Percutaneous Radiofrequency Thermocoagulation for Recurrent Trigeminal Neuralgia // *Front. Neurol.* 2019. Vol. 9. P. 1189.
16. Liao C., Visocchi M., Yang M. et al. Pulsed radiofrequency: a management option for recurrent trigeminal neuralgia following radiofrequency thermocoagulation // *Wld Neurosurg.* 2017. Vol. 97. P. 760.e5–760.e7.
17. Nader A., Kendall M.C., De Oliveria G.S. et al. Ultra-sound-guided trigeminal nerve block via the pterygopalatine fossa: an effective treatment for trigeminal neuralgia and atypical facial pain // *Pain Physician.* 2013. Vol. 16. № 5. P. E537–E545.
18. Nie F., Su D., Shi Y. et al. A prospective study of X-ray imaging combined with skin stimulation potential-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion for treatment of trigeminal neuralgia // *Pain Med.* 2014. Vol. 15. № 9. P. 1464–1469.
19. Tang Y.Z., Wu B.S., Yang L.Q. et al. The long-term effective rate of different branches of idiopathic trigeminal neuralgia after single radiofrequency thermocoagulation: a cohort study // *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. № 45. P. e1994.
20. Wu H., Zhou J., Chen J. et al. Therapeutic efficacy and safety of radiofrequency ablation for the treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis // *J. Pain Res.* 2019. Vol. 12. P. 423–441.
21. Yao P., Deng Y.-Y., Hong T. et al. Radiofrequency thermocoagulation for V2/V3 idiopathic trigeminal neuralgia: effect of treatment temperatures on long-term clinical outcomes A Cohort Study // *Medicine.* 2016. Vol. 95. P. 1–10
22. Zachary J. T., Srinivas C., Edward A. M. et al. The Results of a Third Gamma Knife Procedure for Recurrent Trigeminal Neuralgia // *J. Neurosurg.* 2015. Vol. 122. № 1. P. 169–179.
23. Zhao W.-X., Wang Q., He M.-H. et al. Radiofrequency thermocoagulation combined with pulsed radiofrequency helps relieve postoperative complications of trigeminal neuralgia // *Genet. Molec. Res.* 2015. Vol. 13. P. 7616–7623

Поступила в редакцию 12.05.2020

После доработки 29.05.2020

Принята к публикации 02.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1122–1129

V. A. Byvaltsev^{1,2,3}, A. A. Kalinin^{1,2}, A. K. Okoneshnikova^{1,2}, A. V. Egorov²,
V. Yu. Goloborodko², E. E. Satardinova³, G. Yu. Levina², M. Yu. Biryuchkov⁴

ANALYSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY TRIGEMINAL NEURALGIA USING LASER DESTRUCTION OF THE SENSITIVE ROOT IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003, e-mail: byval75vadim@yandex.ru;

² Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», 10 Botkina str., Irkutsk 664005; ³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100 micr. Jubileinyi, Irkutsk 664049; ⁴ Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, 68 Mares'ev str., Aktobe 030019, Kazakhstan

The aim of the study was to analyze the results of surgical treatment of primary trigeminal neuralgia using laser destruction of the sensitive root in elderly and senile patients. The results of treatment of 25 patients older than 65 years with conservative treatment-resistant trigeminal pain who underwent laser destruction of the sensitive trigeminal root (970 nm, 9 Hz and 3 W power in a total dose of 100 J) in the period from 2018–2019 were prospectively studied. The average follow-up was 12 months. As a result, a significant decrease in the intensity of pain on the scale of facial pain was found from 87 (83,5; 91,5) mm to 15,5 (12,5; 18,5) mm ($p=0,002$) in the long-term period. On average, 12 months after the operation, a significant improvement in the indicators of the physical and psychological components of health was revealed on the SF-36 questionnaire ($p=0,02$ and $p=0,01$, respectively). In the follow-up on the Macnab scale, predominantly excellent ($n=23$; 92%) and good ($n=2$; 8%) treatment results were noted. Registered 1 (4%) perioperative complication and 2 (8%) adverse effects of anesthesiology benefits. Thus, the use of laser denervation of the sensitive root in primary trigeminal neuralgia in elderly and senile patients can significantly reduce the level of preoperative pain and improve the quality of life, with low risks of adverse effects.

Key words: trigeminal neuralgia, sensitive root, elderly patients, laser destruction, radio frequency destruction

В. А. Белобородов¹, И. А. Степанов^{1,2}, И. И. Томашов³,
Э. С. Саакян⁴, В. Г. Трепенников⁵, С. О. Верхотуров⁶

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com; ² Харлампиевская клиника, 664025, Иркутск, ул. Горького, 8; ³ Краевая клиническая больница, 672038, Чита, ул. Коханского, 7; ⁴ Республиканская больница № 2, 677005, Якутск, ул. П. Алексеева, 83А; ⁵ Городская больница № 1, 353910, Новороссийск, ул. Революции 1905 года, 30; ⁶ Городская клиническая больница № 29, 654038, Новокузнецк, пр. Советской Армии, 49

Безопасность применения методики каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) у пациентов пожилого и старческого возраста по-прежнему остается спорным вопросом. Причины развития нежелательных явлений у данной группы пациентов после выполнения операции КАС неизвестны. Цель исследования — изучить факторы риска развития нежелательных клинических явлений после выполнения операции КАС у пациентов старшей возрастной группы. В исследование были включены 147 пациентов (94 мужчины и 53 женщины, средний возраст — 72,1±3,5 года) пожилого и старческого возраста, госпитализированных с целью выполнения КАС по поводу стеноза сонных артерий. Согласно построенной модели бинарной логистической регрессии, статистически значимо ассоциированы с развитием осложнений после выполнения операции КАС следующие параметры: наличие ОНМК в анамнезе ($p=0,013$), симптоматический стеноз сонных артерий ($p=0,011$) и степень инвалидизации по *mRS* (Modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкин) ≥ 3 ($p=0,002$). Для выявления обозначенных факторов риска и минимизации частоты встречаемости осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста, которые подверглись операции КАС, необходима детальная предоперационная оценка их соматического статуса с акцентом на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: стентирование сонных артерий, стеноз сонных артерий, пациенты пожилого и старческого возраста, факторы риска, нежелательные клинические явления

ОНМК выступает ведущей причиной смертности во всем мире, и риск развития данной нозологической формы достоверно увеличивается с возрастом [12, 27]. 15–20% ОНМК по ишемическому типу обусловлены стенозом сонных артерий [18, 19]. В настоящее время нацио-

нальные клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий включают следующие способы лечения стеноза сонных артерий: лекарственная терапия, каротидная эндартерэктомия (КЭА) и стентирование сонных артерий, или каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) [1]. Доказано, что две последние методики позволяют эффективно снизить частоту возникновения повторного ОНМК по ишемическому типу [4, 24]. Необходимо отметить, что операция КАС в сравнении с методикой КЭА имеет преимущества по таким хирургическим параметрам, как продолжительность оперативного вмешательства и степень инвазивности [23]. Результаты некоторых мультицентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований наглядно показывают, что методика КАС является высокоэффективным альтернативным способом хирургического лечения пациентов со стенозом сонных артерий [11, 21, 29].

Безопасность применения методики КАС у пациентов пожилого и старческого возраста по-прежнему остается спорным вопросом. По мнению L. Wen и соавт. [33] и L. Q. Jiao и соавт. [14], основным ограничением использования операции КАС является возраст пациентов более 70 лет. Однако Y. Yan и соавт. [35] считают, что при отсутствии соматических противопоказаний и выраженных когнитивных расстройств методика КАС может выполняться у пациентов старше 70 лет. Такого же мнения придерживаются С. Fantozzi и соавт. [7] и Е. Jimenez-Gomez и соавт. [15]. С другой стороны, в метаанализе G. Howard и соавт. [10] показано, что выполнение КАС у паци-

ентов возрастной группы старше 70 лет статистически значимо ассоциируется с увеличением риска развития ОНМК и летального исхода в сравнении с методикой КЭА.

Причины развития нежелательных явлений у лиц гериатрического профиля после выполнения операции КАС неизвестны. Предполагается, что особенности топографической анатомии сонных артерий, патофизиология роста и прогрессирования атеросклеротической бляшки, а также опыт хирурга и соматическое состояние пациента могут выступать потенциальными факторами риска развития периоперационных нежелательных явлений при выполнении методики КАС [25]. Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных наглядно продемонстрировал наличие нескольких исследований, посвященных изучению факторов риска развития нежелательных явлений после выполнения КАС у пациентов старшей возрастной группы. Однако результаты данных исследований являются неоднозначными и во многом противоречивыми, что и явилось побудительным моментом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — изучение факторов риска развития нежелательных клинических явлений после выполнения операции КАС у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В мультицентровое ретроспективное исследование включены 147 пациентов (94 мужчины и 53 женщины, средний возраст — $72,1 \pm 3,5$ года) пожилого и старческого возраста, госпитализированных в отделение нейрохирургии Краевой клинической больницы (Чита), Центр экстренной медицинской помощи Республиканской больницы № 2 (Якутск), отделение нейрохирургии Городской клинической больницы № 1 (Новороссийск) и отделение сосудистой хирургии Городской клинической больницы № 29 (Новокузнецк) для выполнения КАС по поводу симптоматического (50–99 %) и асимптоматического (70–99 %) стеноза сонных артерий. Пациенты с признаками транзиторной ишемической атаки, ишемии сетчатки и ОНМК по ишемическому типу, обусловленным гемодинамически значимым сужением сонных артерий, в течение последних 6 мес считались группой респондентов с недавними клинико-неврологическими проявлениями. Степень стенозирования сонных артерий оценивали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования и диги-

тальной субтракционной ангиографии. Операцию КАС выполняли по общепринятой методике с обязательным использованием устройств для защиты от эмболических осложнений.

В течение всего исследования анализу подвергались следующие параметры: 1) пол; 2) возраст; 3) степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкин (Modified Rankin Scale, mRS); 4) наличие сопутствующих соматических заболеваний; 5) неврологический статус до выполнения операции КАС; 6) степень стенозирования сонных артерий; 7) тип установленных стентов; 8) локализация установленных стентов; 9) симультанная установка других цереброваскулярных стентов; 10) использование процедуры баллонной дилатации; 11) наличие послеоперационных нежелательных явлений (ОНМК по ишемическому/геморрагическому типу, острый коронарный синдром). Респонденты, перенесшие операцию билатеральной КАС, были исключены из настоящего исследования.

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, предоставили письменные добровольные информированные согласия на выполнение медицинского вмешательства. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (Иркутск) и соответствует основным положениям Хельсинской декларации [34].

Непрерывные переменные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений, категориальные переменные — в виде их количества и частоты встречаемости. Для выявления нескорректированной связи между анализируемыми параметрами у пациентов и риском развития нежелательных явлений проведен однофакторный анализ. Межгрупповое сравнение категориальных переменных выполнено с помощью точного критерия Фишера, непрерывных переменных — с помощью *t*-критерия Стьюдента. Коллинеарность ковариат анализировали с применением коэффициента корреляции Пирсона. Ковариаты, имеющие статистически значимое влияние, при выполнении однофакторного анализа включены в модель бинарной логистической регрессии для определения достоверных факторов риска развития нежелательных клинических явлений у пациентов изучаемой возрастной группы, перенесших операцию КАС. Общую согласованность модели и полученных данных оценивали с помощью теста Хосмера—Лемешова. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений

Microsoft Excel 2016 («Microsoft Corp.», США) и SPSS 22.0 («IBM Corp.», США). Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование, представлена *табл. 1*. При выполнении дигитальной субтракционной ангиографии у 124 (84,3 %) респондентов верифицирован 70–99 % ипсилатеральный стеноз сонных артерий, у 12 (8,1 %) — признаки умеренного стенозирования и у 11 (7,4 %) — тяжелый контралатеральный стеноз сонных артерий.

Основные хирургические параметры, анализируемые у обследуемой группы пациентов, отражены в *табл. 2*. В 70 (47,6 %) случаях КАС выполнена слева и в 77 (52,3 %) — справа. У подавляющего большинства респондентов (95,9 %) использовали устройства для защиты от эмболических осложнений. Стоит отметить, что процедура баллонной преддилатации выполнена у 102 (69,3 %) пациентов, постдилатации — у 14 (9,5 %) и у 19 (12,9 %)

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Абс. число (%)
Возраст, $M \pm SD$, лет	72,1 \pm 3,5
Пол	
мужской	94 (63,9)
женский	53 (36,1)
Сопутствующие соматические заболевания	
транзиторная ишемическая атака в анамнезе	21 (14,2)
ОНМК в анамнезе	43 (29,2)
сахарный диабет	45 (30,6)
ИБС	39 (26,5)
артериальная гипертензия	35 (23,8)
периферическая ангиопатия	21 (14,2)
употребление табака	113 (76,8)
Стеноз сонных артерий	
симптоматичный	85 (57,8)
асимптоматичный	62 (42,2)
Степень инвалидизации по <i>mRS</i>	
<3	140 (95,2)
≥ 3	7 (4,8)
Степень стенозирования сонных артерий	
умеренная	16 (10,8)
выраженная	131 (89,2)
тяжелая степень контралатерального стеноза сонных артерий	11 (7,4)

выполнена комбинация процедур пре- и постдилатации.

В *табл. 3* представлена информация о видах и распространенности нежелательных клинических явлений в обследуемой группе респондентов. Общая частота встречаемости нежелательных клинических явлений составила 5,4 %. Наиболее распространенным осложнением было ОНМК по ишемическому/геморрагическому типу (1,3 и 2,04 % соответственно). Летальный исход зарегистрирован в 1 (0,6 %) случае. Причиной летального исхода явилась массивная тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Проведенный однофакторный анализ показал, что наличие ОНМК в анамнезе ($p=0,044$), симптоматичный стеноз сонных артерий ($p=0,009$), степень инвалидизации по $mRS \geq 3$ ($p=0,001$), а также наличие ИБС ($p=0,038$) статистически значимо ассоциируются с развитием нежелательных клинических явлений у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших КАС. Результаты однофакторного анализа данных отражены в *табл. 4*.

Основываясь на результатах однофакторного анализа, построена модель бинарной логистической регрессии с включением ковариат, достоверно

Таблица 2

Основные хирургические параметры у обследуемой группы пациентов

Параметр	Абс. число (%)
Локализация установленных стентов	
правосторонняя	70 (47,6)
левосторонняя	70 (47,6)
Тип установленных стентов	
с открытыми порами	90 (61,2)
с закрытыми порами	57 (38,8)
Использование устройств для защиты от эмболов	
да	140 (95,9)
нет	7 (4,7)
Симультанная установка других цереброваскулярных стентов	
стенмирование позвоночных артерий	25 (17)
стенмирование подключичных артерий	10 (6,8)
стенмирование церебральных артерий	1 (0,6)
Применение процедуры баллонной дилатации	
нет	10 (6,8)
преддилатация	102 (69,3)
постдилатация	14 (9,5)
пре- и постдилатация	19 (12,9)

Таблица 3

Таблица 4

Распространенность нежелательных клинических явлений у обследуемой группы пациентов

Нежелательное клиническое явление	Абс. число (%)
Летальный исход	1 (0,6)
ОНМК	
по ишемическому типу	2 (1,3)
по геморрагическому типу	3 (2)
Острый коронарный синдром	
Острый инфаркт миокарда	1 (0,6)
Нестабильная стенокардия	1 (0,6)
Общая частота встречаемости нежелательных явлений	8 (5,4)

ассоциированных с развитием нежелательных клинических явлений у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших КАС. Согласно модели бинарной логистической регрессии, статистически значимо ассоциированы с развитием осложнений после операции КАС следующие параметры: наличие ОНМК в анамнезе ($p=0,013$), симптоматический стеноз сонных артерий ($p=0,011$) и степень инвалидизации по $mRS \geq 3$ ($p=0,002$). Тест Хосмера—Лемешова продемонстрировал высокую степень согласованности построенной модели и полученных данных ($\chi^2=4,927$; $p=0,351$). В табл. 5 отражены результаты построения модели бинарной логистической регрессии.

Как уже отмечено выше, безопасность операции КАС у пациентов пожилого и старческого возраста с признаками стенозирования сонных артерий по-прежнему остается спорным вопросом. Некоторые исследователи утверждают, что использование методики КАС у пациентов старше 70 лет ассоциировано с высокой распространенностью нежелательных явлений [25, 31, 32, 34]. Однако в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании V. A. Mantese и соавт. [21] доказано, что методики КАС и КЭА являются сопоставимыми как по клинической эффективности, так и по частоте встречаемости периоперационных осложнений. Аналогичные результаты получены в систематическом обзоре и метаанализе L. Cui и соавт. [6]. Проведенное нами исследование также наглядно продемонстрировало, что операция КАС является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пациентов старшей возрастной группы с признаками стенозирования сонных артерий. При этом наличие таких факторов риска, как ИБС, перенесенное ОНМК, симптоматический стеноз сонных артерий и степень инвалидизации

Результаты однофакторного анализа полученных данных

Параметр	<i>p</i>
Возраст >70 лет	0,587
Пол	
мужской	0,341
женский	0,419
Сопутствующие соматические заболевания	
транзиторная ишемическая атака в анамнезе	0,127
ОНМК в анамнезе	0,044
сахарный диабет	0,866
ИБС	0,038
артериальная гипертензия	0,611
периферическая ангиопатия	0,775
употребление табака	0,643
Стеноз сонных артерий	
симптоматический	0,291
асимптоматический	0,205
Степень инвалидизации по <i>mRS</i>	
<3	0,193
≥3	0,001
Степень стенозирования сонных артерий	
умеренная	0,170
выраженная	0,225
тяжелая степень контралатерального стеноза сонных артерий	0,842
Локализация установленных стентов	
правосторонняя	0,912
левосторонняя	0,694
Тип установленных стентов	
с открытыми порами	0,375
с закрытыми порами	0,419
Использование устройств для защиты от эмболов	
да	0,449
нет	0,573
Симультанная установка других цереброваскулярных стентов	
стендирование позвоночных артерий	0,834
стендирование подключичных артерий	0,915
стендирование церебральных артерий	0,885
Применение процедуры баллонной дилатации	
нет	0,304
преддилатация	0,427
постдилатация	0,168
пре- и постдилатация	0,567

по $mRS \geq 3$, достоверно ассоциировано с развитием нежелательных клинических явлений у данной группы пациентов.

Таблица 5

**Результаты построения модели
бинарной логистической регрессии**

Параметр	Отношение шансов (95 % ДИ)	<i>p</i>
ИБС	1,286 (0,657; 4,112)	0,067
ОНМК в анамнезе	2,594 (1,321; 9,614)	0,013
Симптоматичный стеноз сонных артерий	2,447 (1,215; 5,592)	0,011
Степень инвалидизации по <i>mRS</i> ≥ 3	3,789 (1,935; 10,229)	0,002

Среди ведущих факторов, оказывающих влияние на результаты хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста со стенозированием сонных артерий, выступают опыт хирурга и наличие противопоказаний к данному виду оперативного вмешательства [13]. По мнению А. Grant и соавт. [8], для нивелирования развития нежелательных явлений, операции КАС и КЭА у указанной группы пациентов должны выполняться строго в специализированных крупных сосудистых центрах. В. D. Alvis и соавт. [2] считают, что успех хирургического лечения изучаемой группы пациентов главным образом зависит от детальной предоперационной оценки их соматического статуса, которая должна включать в первую очередь изучение сердечно-сосудистой системы на предмет наличия артериальной гипертензии, ИБС, а также цереброваскулярных нозологических форм. Так, в наблюдении Т. Tian и соавт. [28] отмечено, что перенесенное ОНМК в анамнезе у ближайших родственников статистически значимо увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Данного мнения придерживаются Х. Zheng и соавт. [36] и К. Jood и соавт. [17].

Наличие клиничко-неврологических проявлений стеноза сонных артерий также представляет собой достоверный фактор риска развития периоперационных нежелательных явлений у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших операцию КАС. В работе W. A. Gray и соавт. [9] показано, что симптоматический стеноз сонных артерий ассоциирован с высокой частотой развития осложнений после выполнения процедуры КАС. Данные проспективного исследования W. Theiss и соавт. [26] полностью подтверждают результаты предыдущего наблюдения. М. R. Jones и соавт. [16] связывают симптоматичный стеноз сонных артерий с наличием нестабильности атеросклеротической бляшки. Такого рода нестабильность бляшки патофизиологически может характеризоваться

признаками распада, деструкции и изъязвлением. G. W. van Lammeren и соавт. [30] утверждают, что атеросклеротические бляшки у лиц старшей возрастной группы, как правило, нестабильны и легко ранимы. Нестабильные атеросклеротические бляшки с большим липидным ядром, воспалительными элементами и тонкой покрывкой служат источником тромбоемболов, образование которых связано с разрывом бляшки и тромбозом над ней [5].

Выраженный неврологический дефицит выступает немаловажным статистически значимым фактором риска развития нежелательных явлений у пациентов гериатрического профиля, которые перенесли операцию КАС. В крупном проспективном исследовании К. Arimura и соавт. [3] доказано, что степень инвалидизации по *mRS* ≥ 3 у лиц, подвергнутых операции КАС, достоверно влияет на развитие периоперационных осложнений. Развитие осложнений при указанном факторе риска, вероятно, связано с выраженным нарушением регуляции мозгового кровотока, ишемическим повреждением ткани головного мозга и реперфузионным синдромом (феноменом невосстановленного кровотока) на фоне технически успешной реканализации сонных артерий [20, 22].

Настоящее исследование имело ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, оно имело ретроспективный характер и включало незначительное количество респондентов. Во-вторых, авторы не изучали топографо-анатомические особенности стенозированных сонных артерий. И, в-третьих, авторами также не изучены особенности проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной лекарственной терапии у обследуемой группы пациентов, что является целью наших дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет высказаться о том, что выполнение операции каротидной ангиопластики со стентированием является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с признаками стенозирования сонных артерий. Это подтверждается тем, что авторами настоящего исследования подробно изучена проблема применения методики каротидной ангиопластики со стентированием у пациентов пожилого и старческого возраста с позиции влияния известных факторов риска развития нежелательных клинических явлений. Для этого проведен де-

тальный анализ современных литературных источников в базах данных Pubmed, Medline, Cochrane Library, EMBASE и eLibrary с объединением полученных гендерных, клинических и хирургических факторов риска развития осложнений. Выявленные в ходе выполнения литературного поиска факторы риска включены в единый статистический анализ с применением мощного статистического аппарата. Такого рода статистическая обработка полученных данных позволяет получить достоверные результаты даже при незначительной выборке респондентов и ретроспективном характере исследования. Безусловно, уровень и степень доказательности проведенного нами исследования с позиций доказательной медицины являются невысокими, но полученные результаты могут быть включены в систематические обзоры и метаанализы, служащие одними из основ клинических рекомендаций.

Согласно результатам проведенного ретроспективного наблюдения, достоверными факторами, ассоциированными с развитием периоперационных нежелательных клинических явлений, выступили ИБС, перенесенное ОНМК, симптоматичный стеноз сонных артерий и степень инвалидизации по $mRS \geq 3$. С целью выявления обозначенных факторов риска и минимизации частоты встречаемости осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста, которые подверглись операции каротидной ангиопластики со стентированием, необходимо проведение детальной предоперационной оценки их соматического статуса с акцентом на состояние сердечно-сосудистой системы.

К сожалению, национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий лишь поверхностно обозначают особенности применения методик каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластики со стентированием у пациентов пожилого и старческого возраста и не акцентируют внимание на особенностях предоперационной подготовки. По этой причине многие отделения и клиники сосудистой хирургии отказывают в оказании хирургической помощи пациентам указанной возрастной группы. Результаты проведенного нами исследования — это первая попытка в отечественной литературе подробнее изучить проблему хирургического лечения стенозирующих заболеваний сонных артерий у пациентов старше 70 лет, основываясь на многолетнем опыте пяти лечебно-профилактических и одного научно-образовательного учреждений, акцентировать внимание врачей-сосудистых хирургов и врачей смежных специальностей на фак-

торах риска развития неблагоприятных клинических явлений и оценить возможности сосудистых вмешательств у лиц данного возрастной группы в условиях отечественной медицинской деятельности. Безусловно, для более объективной оценки достоверности влияния изученных факторов риска необходимо проведение мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, а также основанных на последних систематических обзоров и метаанализов.

Авторы выражают благодарность за помощь в выполнении работы руководству Иркутского государственного университета в лице ректора докт. мед. наук профессора И. В. Малова и проректора по научной работе докт. мед. наук профессора И. Ж. Семинского.

Все этапы работы выполнены при финансовом участии авторского коллектива. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // *Ангиол. и сосуд. хир.* 2013. Т. 19 (прилож.). № 2. С. 5–30.
2. Alvis B.D., Hughes C.G. Physiology Considerations in Geriatric Patients // *Anesthesiol. Clin.* 2015. Vol. 33. № 3. P. 447–456.
3. Arimura K., Iihara K., Satow T. et al. Safety and Feasibility of Neuroendovascular Therapy for Elderly Patients: Analysis of Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy 3 // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2019. Vol. 59. № 8. P. 305–312.
4. Bissacco D., Barbetta I. Carotid endarterectomy: a world of discrepancies // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2018. Vol. 59. № 2. P. 296–297.
5. Brinjikji W., Huston J. 3rd, Rabinstein A.A. et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability // *J. Neurosurg.* 2016. Vol. 124. № 1. P. 27–42.
6. Cui L., Han Y., Zhang S. et al. Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018. Vol. 55. № 5. P. 614–624.
7. Fantozzi C., Taurino M., Rizzo L. Carotid Endarterectomy or Stenting in Octogenarians in a Monocentric Experience // *Ann. Vasc. Surg.* 2016. Vol. 33. P. 132–137.
8. Grant A., White C., Ansel G. et al. Safety and efficacy of carotid stenting in the very elderly // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010. Vol. 75. № 5. P. 651–655.
9. Gray W.A., Yadav J.S., Verta P. et al. The CAPTURE registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol. 70. № 7. P. 1025–1033.
10. Howard G., Roubin G.S., Jansen O. et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials // *Lancet*. 2016. Vol. 387. № 10025. P. 1305–1311.
11. Howie B.A., Witek A.M., Hussain M.S. et al. Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in a Predominantly Symptomatic Real-World Patient Population // *Wld Neurosurg.* 2019. Vol. 127. P. 722–726.
12. Hu P., Reuben D.B. Effects of managed care on the length of time that elderly patients spend with physicians during ambulatory visits: National Ambulatory Medical Care Survey // *Med. Care*. 2002. Vol. 40. № 7. P. 606–613.
13. Ikeda G., Tsuruta W., Nakai Y. et al. Anatomical risk factors for ischemic lesions associated with carotid artery stenting // *Interv. Neuroradiol.* 2014. Vol. 20. № 6. P. 746–754.

14. Jiao L.Q., Song G., Li S.M. et al. Thirty-day outcome of carotid artery stenting in Chinese patients: a single-center experience // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2013. Vol. 126. № 20. P. 3915–3920.
15. Jimenez-Gomez E., Sánchez A.C., Fernández R.O. et al. Unprotected carotid artery stenting in symptomatic elderly patients: a single-center experience // *J. Neurointerv. Surg.* 2015. Vol. 7. № 5. P. 341–345.
16. Jones M.R., Attizzani G.F., Given C.A. et al. Intravascular frequency-domain optical coherence tomography assessment of carotid artery disease in symptomatic and asymptomatic patients // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 7. № 6. P. 674–684.
17. Jood K., Ladenvall C., Rosengren A. et al. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke // *Stroke*. 2005. Vol. 36. № 7. P. 1383–1387.
18. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke // *Circ. Res.* 2017. Vol. 120. № 3. P. 514–526.
19. Kannan V.D., Veazie P.J. Predictors of avoiding medical care and reasons for avoidance behavior // *Med. Care*. 2014. Vol. 52. № 4. P. 336–345.
20. Kirchoff-Torres K.F., Bakradze E. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Revascularization and Acute Ischemic Stroke // *Curr. Pain. Headache Rep.* 2018. Vol. 22. № 4. P. 24.
21. Mantese V.A., Timaran C.H., Chiu D. et al. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 10. P. 31–34.
22. Miyawaki S., Maeda K. Surgical treatment for cervical carotid artery stenosis in the elderly: importance of perioperative management of ischemic cardiac complications // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2014. Vol. 54. № 2. P. 120–125.
23. Mudra H., Ledwoch J. A New Milestone in Carotid Stenting? // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018. Vol. 11. № 23. P. 2412–2413.
24. Spiliopoulos S., Vasiniotis Kamarinos N., Reppas L. et al. Carotid artery stenting: an update // *Curr. Opin. Cardiol.* 2019. Vol. 34. № 6. P. 616–620.
25. Texakalidis P., Tzoumas A., Giannopoulos S. et al. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios // *Wld Neurosurg.* 2019. Vol. 125. P. 414–424.
26. Theiss W., Hermanek P., Mathias K. et al. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting // *Stroke*. 2004. Vol. 35. № 9. P. 2134–2139.
27. Thrift A.G., Thayabaranathan T., Howard G. et al. Global stroke statistics // *Int. J. Stroke*. 2017. Vol. 12. № 1. P. 13–32.
28. Tian T., Jin G., Yu C. et al. Family History and Stroke Risk in China: Evidence from a Large Cohort Study // *J. Stroke*. 2017. Vol. 19. № 2. P. 188–195.
29. Tsukahara T., Hatano T., Nakakuki T. et al. Combined treatment using CEA and CAS for carotid arterial stenosis // *Acta Neurochir. Suppl.* 2008. Vol. 103. P. 109–112.
30. Van Lammeren G.W., Reichmann B.L., Moll F.L. et al. Atherosclerotic plaque vulnerability as an explanation for the increased risk of stroke in elderly undergoing carotid artery stenting // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2550–2555.
31. Voeks J.H., Howard G., Roubin G. et al. Mediators of the Age Effect in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) // *Stroke*. 2015. Vol. 46. № 10. P. 2868–2873.
32. Voeks J.H., Howard G., Roubin G.S. et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 12. P. 3484–3490.
33. Wen L., Wang S., Liu L. et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Carotid Artery Stenting among the Elderly: A Single-Center Study in China // *Behav. Neurol.* 2018. Vol. 2018. P. 4707104.
34. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *J.A.M.A.* 2013. Vol. 310. № 20. P. 2191–2194.
35. Yan Y., Yuan Y., Liang L. et al. Influence of carotid artery stenting on cognition of elderly patients with severe stenosis of the internal carotid artery // *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 1461–1468.
36. Zheng X., Zeng N., Wang A. et al. Family history of stroke and death or vascular events within one year after ischemic stroke // *Neurol. Res.* 2019. Vol. 4. № 5. P. 466–472.

Поступила в редакцию 23.05.2020
После доработки 04.06.2020
Принята к публикации 15.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1130–1136

V. A. Beloborodov¹, I. A. Stepanov^{1,2}, I. I. Tomashov³, Z. S. Saakyan⁴,
V. G. Trepeznikov⁵, S. O. Verkhoturov⁶

RISK FACTORS FOR ADVERSE CLINICAL EVENTS AFTER CAROTID ARTERIES STENTING IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com; ² Kharlampiev Clinic, 8 Gorkogo str., Irkutsk 664025; ³ Regional Clinical Hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita 672038; ⁴ Republican Hospital № 2, 83A str. P. Akekseeva, Yakutsk 677005; ⁵ City Clinical Hospital № 1, 30 str. Revolyutsii 1905 goda, Novorossiysk 353910; ⁶ City Clinical Hospital № 29, 49 Sovetskoy Armii av., Novokuznetsk 654038

The safety of the use of carotid arteries stenting (CAS) in elderly and senile patients remains a controversial issue. The reasons for the development of adverse events in this group of patients after CAS surgical procedure are unknown. The purpose of this study was to evaluate the risk factors for the development of adverse clinical events after CAS surgical procedure in elderly patients group. The study included 147 patients (94 men, 53 women, average age — 72,1±3,5 years) of elderly and senile patients hospitalized to perform CAS for stenosis of the carotid arteries. According to the constructed model of binary logistic regression, the following parameters are statistically significantly associated with the development of complications after CAS: the presence of stroke in the anamnesis ($p=0,013$), symptomatic stenosis of the carotid arteries ($p=0,011$) and the degree of disability according to mRS (Modified Rankin Scale) ≥ 3 ($p=0,002$). In order to identify the identified risk factors and minimize the incidence of complications in elderly patients who underwent CAS surgery, a detailed preoperative assessment of their somatic status is necessary with an emphasis on the state of the cardiovascular system.

Key words: carotid arteries stenting, carotid arteries stenosis, elderly and senile patients, risk factors, adverse clinical events

А. Г. Мамонтова¹, Е. Н. Усольцева², А. Г. Соловьев³

АЛГОРИТМ СТРАТИФИКАЦИИ ЖЕНЩИН ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА

¹ Областная клиническая больница № 3, 454021, Челябинск, пр. Победы, 287; ² Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64; ³ Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru

Климактерический синдром (КС) является ведущим проявлением патологического климактерия. Наряду с дефицитом половых стероидов, при КС наблюдаются изменение синтеза гормона эпифиза мелатонина (МТ), что приводит к формированию синдрома перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) — симптомокомплекса, клинически характеризующегося доминированием жалоб на нарушение сна, болевые ощущения в теле, а также наличием депрессии, тревоги/страхов и соматических симптомов. КС и СПДМ являются коморбидными состояниями, нарушающими климактерическое здоровье женщин. Представлен алгоритм стратификации женщин в пери- и постменопаузе с КС и СПДМ для подбора дифференцированной терапии, включающий определение показаний к монотерапии препаратами МТ, синтетического гинестеина, а также к сочетанному лечению с менопаузальной гормональной терапией. Обосновано применение предложенного подхода для повышения эффективности терапии КС в сочетании с СПДМ, улучшения показателей качества жизни и стимулирования здорового и активного долголетия женщин старшей возрастной группы.

Ключевые слова: менопаузальный переход, постменопауза, климактерический синдром, синдром перименопаузального дефицита мелатонина, дифференцированная терапия

Доля лиц старше 60 лет за последние 40 лет увеличилась в мире с 8,5 до 12,7% и продолжает расти в настоящее время. Ожидается, что к 2030 г. этот показатель достигнет 16,7%, а к 2050 г. — 21,3% [21]. В процессе старения женского организма большинство физиологических функций различных биологических систем начинает постепенно угасать [22]. На самых ранних этапах старения женской репродуктивной системы имеются субклинические проявления недостаточности синтеза эстрогенов. Угасание репродуктивной функции ассоциировано с воз-

никновением комплекса вазомоторных, психологических и соматических симптомов [8]. Наиболее ярким из них является климактерический синдром (КС) — симптомокомплекс, характеризующийся приливами, гипергидрозом, сердцебиением, нарушением сна, а также различными поведенческими и эмоционально-аффективными расстройствами на фоне нарушения процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию организма [5].

Старение женщины связано не только с дефицитом половых стероидов. К настоящему времени доказано наличие взаимосвязи снижения синтеза мелатонина (МТ) и наступления менопаузы [4, 11]. Климактерический период характеризуется стабильно низкими показателями объема эпифиза, что способствует снижению его активности [3, 7]. Для пациенток, страдающих КС, и для женщин с неосложненным течением климактерического периода характерна общая возрастная динамика физиологического снижения продукции МТ [1].

Установлено, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации МТ в сыворотке крови, чем женщины в перименопаузе, при этом чем позже наступает пик секреции МТ у последних, тем выше уровень тревожности, а чем длительнее секреция МТ, тем лучше качество жизни пациенток [19]. Кроме того, установлена связь между наличием расстройства сна и уменьшением уровня МТ у женщин в периоде перименопаузы [14].

В последние годы появились данные о том, что импульсной секрецией гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) управляет сеть эстрогенчувствительных нейронов (KNDy-нейроны) гипоталамического дугообразного (инфундибулярного) ядра [17]. В кли-

мактерическом периоде дефицит МТ приводит к снижению синтеза гонадотропин-ингибирующего гормона, вследствие чего активность *KNDy*-нейронов усиливается, повышается продукция киспептина, приводящая к импульсному высвобождению ГнРГ и ЛГ, вследствие чего появляются приливы [20].

В настоящее время предложено новое понятие — синдром перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ), связанный с нарушением синтеза МТ и клинически характеризующийся доминированием жалоб на нарушение сна, болевыми ощущениями в теле, наличием депрессии, тревоги/страхов и соматических симптомов [6]. СПДМ у женщин в периоде менопаузального перехода (МП) устанавливается при уровне 6-СОМТ в утренней порции мочи менее 31,6 нг/мл и увеличении баллов теста-опросника на дефицит МТ более 4, а также при изменении показателей шкал общего опросника качества жизни SF-36 (повышение болевых ощущений, снижение физического функционирования, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья) и шкал специального опросника WHQ (повышение уровня тревоги/страхов, депрессии, ухудшение сна, наличие сексуальных нарушений, снижение привлекательности). У пациенток в постменопаузе СПДМ диагностируют при снижении концентрации 6-СОМТ в утренней порции мочи менее 21,5 нг/мл и/или увеличении показателей теста-опросника на дефицит МТ более 4 баллов, а также при негативных изменениях показателей шкал SF-36, в первую очередь ухудшение ролевого физического функционирования, и шкал WHQ (нарушение сна, увеличение тревоги/страхов, соматических симптомов).

Нарушение сна у женщин может быть обусловлено физиологическим процессом старения с гормональными менопаузальными изменениями, формированием КС (нервозность, стресс, депрессия) и наличием коморбидных состояний. Кроме того, на сон могут оказывать влияние социально-экономические, психологические, культурные и расово-этнические факторы, в сочетании с КС значительно нарушающие качество жизни и здоровья женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе [12, 13].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее известным методом лечения вазомоторных симптомов, но имеющим свои ограничения и противопоказания. Однако МГТ не всегда эффективна для коррекции расстройств

сна [16]. Существует альтернативная терапия, к которой, например, относятся фитоэстрогены (ФЭ), способствующие не только улучшению сна по данным субъективной оценки и полисомнографии, но и купированию проявлений вазомоторных симптомов [9, 18]. В настоящее время в качестве средства для альтернативного лечения КС доказано эффективное применение гормона эпифиза МТ [10, 15]. Отечественными учеными установлено, что у женщин с легкой формой КС, получавших МТ в дозе 3 мг/сут как монотерапию, повторная оценка клинических, гормональных и биохимических параметров уже через 1 мес выявила положительную динамику. Уровень гормонов крови приблизился к контрольным показателям, фолликулостимулирующий гормон снизился в 2,29 раза, ЛГ — в 2,1 раза. Значения 6-СОМТ в суточной моче повысились в 2,64 раза и максимально приблизились к контрольным цифрам. Однако максимальный эффект при тяжелом КС наблюдали именно при комбинированном использовании МТ и МГТ [2].

Терапия коморбидных состояний с наличием КС и СПДМ требует дифференцированного подхода к выделению групп пациенток, основанного на наличии показаний, противопоказаний к ее назначению и индивидуальных пожеланий женщин, что и обусловило необходимость настоящей работы.

Целью исследования явилось методологическое обоснование алгоритма стратификации женщин в пери- и постменопаузе с сочетанной патологией КС и СПДМ для подбора дифференцированной терапии.

Учитывая, что назначение любого препарата должно быть не только обоснованным, но и безопасным, нами были проанализированы показания и противопоказания к фармакологическому лечению КС и при недостаточности синтеза МТ согласно их официальным инструкциям, а также клиническим рекомендациям «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» [5] (таблица).

При выделении целевых групп пациенток мы руководствовались следующими критериями: показания к терапии коморбидной патологии КС и СПДМ; общие и индивидуальные противопоказания к препаратам МТ, ФЭ и МГТ.

С точки зрения коморбидности рассматриваемой патологии, МГТ не может применяться в монорежиме при подборе дифференцированных

**Показания и противопоказания к препаратам для терапии климактерического синдрома
и при недостаточности синтеза мелатонина**

Группа препаратов	Показания	Противопоказания
Синтетический гинестеин (Менорил)	В качестве биологически активной добавки к пище, источник гинестина	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Период грудного вскармливания • Индивидуальная непереносимость компонентов
Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)	<ul style="list-style-type: none"> • Вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушения сна • Симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция • Профилактика и лечение остеопороза • Низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгию, мышечные боли, снижение памяти • Преждевременная ранняя менопауза • Овариэктомия 	<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения из половых путей неясного генеза • Рак молочной железы и эндометрия • Острый гепатит, опухоли печени • Тромбоз и тромбоэмболия • Аллергические реакции на компоненты МГТ • Кожная порфирия • Менингиома
Мелатонин (Мелаксен, Меларена, Меларитм, Велсон, Мелатонин С3)	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения сна (в качестве снотворного средства) • Нормализация биологических ритмов (в качестве адаптогена) • Десинхроноз (нарушение нормального циркадного ритма): вследствие быстрого перемещения между часовыми поясами земли; при нарушении светового режима, в том числе у людей, занятых сменным или вахтовым трудом • Метеочувствительность • Утомляемость, нарушения сна (в том числе у пациентов пожилого возраста) • Депрессивный синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперчувствительность • Выраженные нарушения функции почек • Аутоиммунные заболевания • Лейкоз • Лимфома • Аллергические реакции • Лимфома Ходжкина • Миелома • Эпилепсия • Сахарный диабет • Хроническая почечная недостаточность • Беременность • Период лактации • Детский возраст до 18 лет

подходов к лечению таких больных ввиду неоднозначного ее влияния на параметры сна пациенток.

Предлагаемый нами алгоритм стратификации женщин в пери- и постменопаузе с коморбидной патологией КС и СПДМ для подбора дифференцированной терапии представлен на *рисунке*.

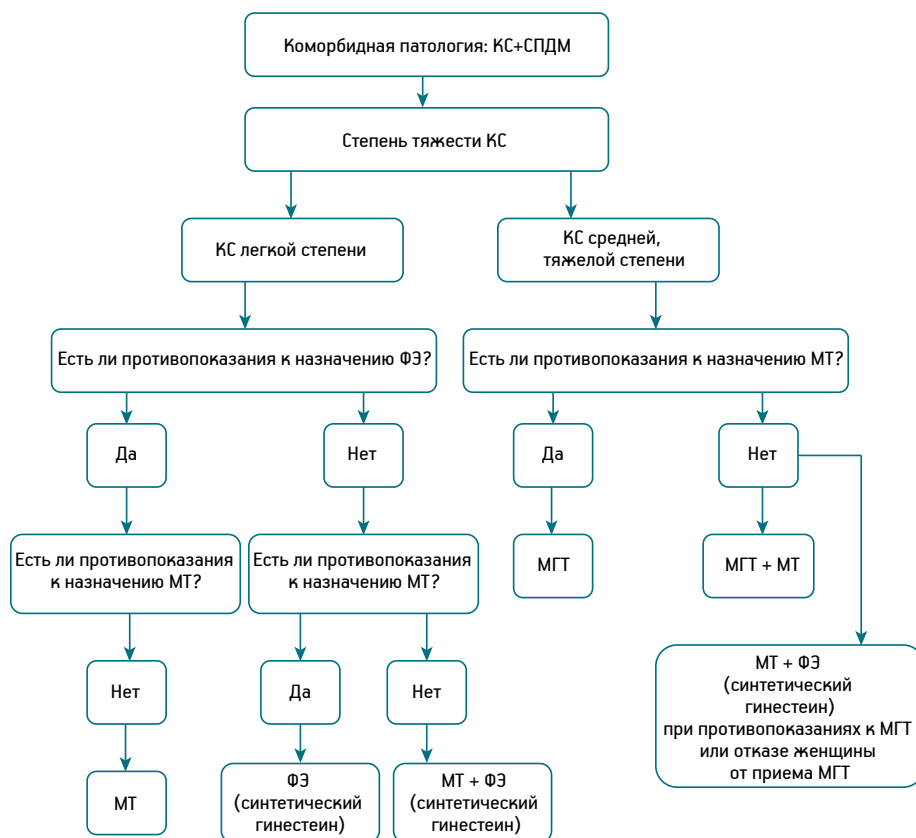
Необходимо определить показания к терапии на основании данных анамнеза, жалоб пациентки и установить степень тяжести КС. При КС легкой степени возможно применение альтернативной терапии МТ, ФЭ или их сочетания. У пациенток с КС тяжелой и средней степени при противопоказаниях к МГТ или отказе женщины от нее, а также у пациенток с КС легкой степени возможна комбинированная терапия ФЭ и МТ при отсутствии противопоказаний. Если у пациенток имеются противопоказания к ФЭ, то необходимо назначение монотерапии МТ, и наоборот — при наличии противопоказаний к МТ целесообразно сделать выбор в пользу ФЭ. При КС средней и тяжелой степени при отсутствии противопоказаний обосновано назначение МГТ в сочетании с МТ.

При этом целесообразно рекомендовать пациенткам прием препаратов МТ немедленного высвобождения по 3 мг за 30–40 мин до сна 1 раз в день на протяжении 6 мес [2, 6]. Особого внимания заслуживают лица с противопоказаниями ко всем перечисленным препаратам, данная категория требует индивидуального подбора терапии.

Учитывая направления дифференцированной терапии женщин в пери- и постменопаузе с коморбидной патологией КС и СПДМ — монотерапию препаратами МТ, монотерапию ФЭ (синтетический гинестеин), сочетанное лечение МТ и ФЭ, МТ и МГТ, на основании предложенного алгоритма нами выделены четыре целевые группы женщин.

I группа — назначение монотерапии МТ:

- пациентки с КС любой степени и СПДМ, в том числе при доминировании жалоб на нарушение сна, наличие депрессии, повышенной утомляемости (показания для назначения МТ в инструкции к препарату, см. табл. 1);



Алгоритм стратификации женщин в пери- и постменопаузе с коморбидной патологией климактерического синдрома (КС) и синдрома перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) для подбора дифференцированной терапии

- женщины с КС любой степени и СПДМ при противопоказаниях к ФЭ и МГТ;
- больные с КС любой степени тяжести и СПДМ, которые отказываются от получения ФЭ или МГТ;
- пациентки с КС легкой степени и СПДМ, у которых терапия ФЭ оказалась неэффективной;
- женщины с КС и СПДМ при гормонозависимых злокачественных новообразованиях в анамнезе.

II группа — использование монотерапии ФЭ:

- пациентки с КС легкой степени и СПДМ при противопоказаниях к МТ;
- женщины с КС любой степени тяжести и СПДМ, которые отказываются от получения МТ и МГТ.

III группа — терапия МТ в сочетании с ФЭ:

- пациентки с КС легкой степени и СПДМ;
- больные с КС средней и тяжелой степени в сочетании СПДМ при противопоказаниях к МГТ;
- женщины с КС средней и тяжелой степени в сочетании СПДМ, которые отказываются от МГТ по причине личных убеждений.

IV группа — применение МГТ в сочетании с МТ:

- женщины с КС средней и тяжелой степени в сочетании с СПДМ;
- пациентки с другими показаниями к МГТ (например, генитоурINARYный менопаузальный синдром, остеопороз) в сочетании с СПДМ;
- больные с синдромом преждевременного истощения яичников, ранней и преждевременной менопаузой.

Представленный алгоритм стратификации женщин в пери- и постменопаузе с сочетанной патологией КС и СПДМ целесообразно использовать для подбора дифференцированной терапии с учетом персонализированных показаний, а также общих и индивидуальных противопоказаний к монотерапии препаратами МТ, ФЭ и их сочетанному

применению с МГТ. Предложенный подход может применяться врачами акушерами-гинекологами на амбулаторных приемах по вопросам патологии климактерия, а также специалистами смежных направлений — эндокринологами и терапевтами — в качестве практического инструмента, позволяющего повысить эффективность терапии КС в сочетании с СПДМ, а следовательно, улучшить показатели качества жизни, сохранить трудоспособность, стимулировать здоровое и активное долголетие женщин старшей возрастной группы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Антропова О.Е., Кветная Т.В., Козлов К.Л., Голубицкая Е.С. Возрастные особенности секреции мелатонина при климактерическом синдроме // В сб.: Геронтол. чтения. Белгород, 2008. С. 4–5.
2. Гафарова Е.А., Мальцева Л.И. Применение мелатонина в акушерско-гинекологической практике // Гинекология. 2014. № 6. С. 25–28.
3. Иванов С.В. Менопауза — ключевой аспект старения: роль эпифиза // Успехи геронтол. 2007. № 4. С. 19–24.
4. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии климактерического синдрома // Климактерий. 2011. № 2. С. 70–71.

5. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: Клини. рекомендации // В сб.: Пробл. репродукции. М., 2016. С. 8–9.
6. Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г., Мамонтова А.Г. Синдром перименопаузального дефицита мелатонина в системе персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 516–532.
7. Чистякова О.О. Мелатонин в терапии климактерических и психических расстройств // Казанский мед. журн. 2005. Т. 86. № 1. С. 31–34.
8. Юреньева С.В., Дубровина А.В. Климактерический синдром // *Medicamenta*. 2015. № 1. С. 26–34.
9. Attarian H., Hachul H., Guttuso T., Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature // *Menopause: J. North Amer. Menopause Soc.* Vol. 22. № 6. P. 674–684. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000348>
10. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K. et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes // *Breast Cancer Res. Treat.* 2014. Vol. 145. № 2. P. 381–388. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2944-4>
11. Diaz B.L., Llaneza P.C. Endocrine regulation of the course of menopause by oral melatonin: first case report // *Menopause*. 2008. Vol. 15. P. 388–392.
12. Im E.O., Ko Y., Chee E., Chee W. Cluster analysis of midlife women's sleep-related symptoms: racial/ethnic differences // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 11. P. 1182–1189. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000460>
13. Jehan S., Masters-Isarilov A., Salifu I. et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women // *Sleep Disord. Ther.* 2015. Vol. 4. № 5. 1000212. <https://doi.org/10.4172/2167-0277.1000212>
14. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. et al. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // *Bull. exp. Biol. Med.* 2013. Vol. 156. № 1. P. 104–106.
15. Parandavar N., Abdali K., Keshtgar S. et al. The Effect of Melatonin on Climacteric Symptoms in Menopausal Women; A Double-Blind, Randomized Controlled, Clinical Trial // *Iran. J. Publ. Hlth.* 2014. Vol. 43. № 10. P. 1405–1416.
16. Pinkerton J.V., Abraham L., Bushmakini A.G. et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters // *Menopause*. 2016. Vol. 23. № 10. P. 1060–1066. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000678>
17. Simonneaux V., Bur I., Ancel C. et al. A kiss for daily and seasonal reproduction // *Prog. Brain. Res.* 2012. Vol. 199. P. 423–437.
18. Tal J.Z., Suh S.A., Dowdle C.L., Nowakowski S. Treatment of Insomnia, Insomnia Symptoms, and Obstructive Sleep Apnea During and After Menopause: Therapeutic Approaches // *Curr. Psychiat. Rev.* 2015. <https://doi.org/10.2174/1573400510666140929194848>
19. Toffol E., Kalleinen N., Haukka J. et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 5. P. 493–500.
20. Ubuka T., Son Y.L., Tobar Y., Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone action in the brain and pituitary // *Front. Endocr. (Lausanne)*. 2012. Vol. 28. № 3. P. 148.
21. *United Nations*. Population Facts. Population ageing and sustainable development, 2017.
22. Van Den Beld A.W., Kaufman J.M., Zillikens M.C. et al. The physiology of endocrine systems with ageing // *Lancet Diabetes Endocr.* 2018. Vol. 6. № 8. P. 647–658. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)

Поступила в редакцию 07.04.2020
После доработки 27.05.2020
Принята к публикации 28.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1137–1141

A. G. Mamontova¹, E. N. Usoltseva², A. G. Soloviev³

ALGORITHM FOR STRATIFICATION OF WOMEN FOR DIFFERENTIATED THERAPY OF MENOPAUSAL SYNDROME IN COMBINATION WITH PERIMENOPAUSAL MELATONIN DEFICIENCY SYNDROME

¹ Regional Clinical Hospital № 3, 287 pr. Pobedy, Chelyabinsk 454021; ² South-Ural State Medical University, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk 454092; ³ Northern State Medical University, 51 Troitsky ave., Arkhangelsk 163000, e-mail: asoloviev1@yandex.ru

Climacteric syndrome (CS) is considered to be a frequent manifestation of pathological menopause. Menopause associated not only with deficiency of sex steroids, decrease of melatonin secretion is observed. Perimenopausal melatonin deficiency syndrome (SPDM) is the complex of symptoms, which is often formed amid decrease of melatonin synthesis and clinically characterized by the prevalence of complaints of sleep disorders (problems), bodily pain, depression, anxiety/fears and somatic symptoms. CS and SPD are co-morbidities, that impair the «women menopausal health». The article presents the stratification algorithm of peri- and post-menopausal women with the co-morbid pathology of CS and SPDM for selection of differentiated therapy. The algorithm involves detection of indications for monotherapy with melatonin or synthetic genistein, and for combined treatment with menopausal hormone therapy. The usage of this concept is reasonable for improvement of treatment efficiency of co-morbid pathology of CS and SPDM, for quality of life improvement and for induction of active ageing of women of senior group.

Key words: *menopausal transition, postmenopause, climacteric syndrome, perimenopausal melatonin deficiency syndrome, differentiated therapy*

Д. В. Троцюк^{1,2}, Д. С. Медведев^{2,3}, А. Е. Чиков⁴, Э. А. Зарипова⁵, К. Л. Козлов²

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ПИЩЕВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА

¹ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72А, e-mail: info@medinstitut.org; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 199034, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191105, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴ Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1, корп. 3; ⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Использование кардиореспираторного нагрузочного тестирования у пациентов со злокачественными новообразованиями играет важную роль в оценке риска послеоперационных осложнений и формировании отдаленного прогноза, оптимизации реабилитационного процесса, что особенно актуально для больных старших возрастных групп, имеющих полиморбидную патологию. В статье представлены результаты анализа кардиореспираторного нагрузочного тестирования у 362 пациентов различного возраста с онкологическими заболеваниями легких и пищевода, проведен сравнительный анализ аэробных возможностей у людей пожилого и старческого возраста и других возрастных групп. Средние значения анализируемых показателей покоя были выше, чем в популяции, при достижении анаэробного порога наблюдали обратную закономерность. Наиболее высокие показатели аэробного обмена были выявлены у пациентов 40–49 лет. Наблюдался ожидаемо более низкий уровень относительного потребления кислорода при достижении анаэробного порога у больных пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами. Уровень пикового потребления кислорода у женщин всех возрастных групп был выше по сравнению с мужчинами; у пациентов старшего возраста регистрировали лучшие значения в процентном соотношении с нормой.

Ключевые слова: кардиореспираторное нагрузочное тестирование, аэробные возможности, порог анаэробного обмена, онкологические заболевания, возраст

Онкологическая патология является одной из наиболее распространенных в современной популяции, оставаясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, частота выявления злокачественных новообразований увеличивается

с возрастом [2, 4]. Согласно данным ВОЗ, онкологические заболевания легких занимают лидирующие позиции в структуре смертности от злокачественных новообразований, также высока распространенность опухолей пищевода [4]. В связи с повышением продолжительности жизни в популяции, существует тенденция к увеличению доли пациентов старшего возраста, страдающих онкологическими заболеваниями. По данным популяционных исследований, в 2017 г. в России злокачественные новообразования выявляли у 65–70 % пациентов старше 60 лет [2].

Крайне важным остается четкое определение показаний и противопоказаний к радикальному оперативному лечению онкологических заболеваний, с учетом влияния возраст-ассоциированных процессов на резервные возможности организма. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование (эргоспирометрия) — это метод оценки функционального статуса организма с выполнением газоанализа вдыхаемого и выдыхаемого воздуха на фоне нагрузочных проб (с использованием тредмила или велоэргометра) [13]. Исследование дает возможность быстрой комплексной оценки энергообмена, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем — вентиляционно-перфузионного соотношения, изменения сердечного выброса в ответ на нагрузку различного уровня, дыхательного паттерна у пациентов различных возрастных групп [1]. Использование эргоспирометрии у больных со злокачественными новообразованиями играет важную роль в оценке риска послеоперационных осложнений и отдаленного прогноза, оптимизации реабилитационного процесса, что особенно актуально для

Число пациентов в каждой половозрастной группе

Пол	Возраст, лет						Всего
	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80 и старше	
Мужчины	8	18	58	96	46	6	232
Женщины	9	8	33	46	27	7	130

пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих полиморбидную патологию [3, 15]. Уровень метаболизма варьирует в зависимости от пола, антропометрических данных, возраст-ассоциированных процессов, может изменяться в зависимости от сопутствующих заболеваний. Изучение динамики основных показателей аэробного обмена у онкологических пациентов в зависимости от пола и возраста может иметь важное значение в разработке персонализированного подхода к оценке возможности и объема оперативного вмешательства, коррекции реабилитационных программ, что позволит улучшить прогноз и качество жизни.

Цель исследования — изучить показатели кардиореспираторного нагрузочного тестирования и аэробные возможности у пациентов с онкологическими заболеваниями легких и пищевода в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе клиники ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в 2016–2020 гг. Обследованы 362 госпитализированных пациента 30–90 лет с онкологическими заболеваниями легких и пищевода. Все пациенты были разделены по полу и возрасту с интервалом в 10 лет. Характеристика полученных групп представлена в табл. 1.

В ходе исследования пациентам предлагали выполнить постепенно возрастающую нагрузку с одновременной регистрацией показателей газоанализа при помощи анализатора «MetaLyzer3B» («Cortex», Германия) и электрокардиографических данных. Протокол тестирования имел следующую последовательность: вначале проводили регистрацию показателей в состоянии покоя в течение 3 мин; затем пациенты выполняли свободное педалирование без нагрузки в течение 3 мин; в последующем подавалась постепенно возрастающая нагрузка со скоростью 10 Вт/мин [12]. Тестирование продолжалось до момента достижения 75–85% от расчетной ЧСС. Оценку показателей на фоне максимального потребления кислорода в данном исследовании не проводили, так как для получения этих результатов требуется достижение и поддержание максимального усилия в течение определенного времени, что вызывает затруднения у большинства пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сочетанную

bronхолегочную или сердечно-сосудистую патологию. Период регистрации показателей газообмена во время восстановления составлял 3 мин. Средняя продолжительность времени исследования составила 16 мин 46 с ± 12 с.

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз новообразования бронхолегочной системы или пищевода; отсутствие отдаленных метастазов и тяжелых осложнений; стабильное состояние пациентов при отсутствии стандартных противопоказаний для исследования, среди которых угрожающие жизни нарушения ритма и проводимости, гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, инфаркт миокарда или инсульт менее 1 мес назад, нестабильная стенокардия, некорректируемая артериальная гипертензия, тяжелая анемия, опорно-двигательные или неврологические нарушения, затрудняющие выполнение тестирования, невозможность завершения исследования по любой причине [9]. Пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Для анализа были взяты следующие показатели: относительное потребление кислорода ($V\dot{O}_2$, мл/мин на кг), относительное выделение углекислого газа ($V\dot{V}CO_2$, мл/мин на кг), ЧСС (уд/мин), вентиляционный эквивалент по кислороду ($V\dot{E}/V\dot{O}_2$), вентиляционный эквивалент по углекислому газу ($V\dot{E}/V\dot{V}CO_2$), дыхательный объем (л), сатурация (SpO_2 , %), кислородный пульс ($V\dot{O}_2/ЧСС$, мл/уд в мин). Данные были проанализированы в состоянии покоя и на уровне анаэробного порога (порог анаэробного окисления, ПАНО), также регистрировали пиковое потребление кислорода.

Статистическую обработку данных проводили в системе Microsoft Office Excel. Статистическую значимость различий оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента. Полученные значения приведены в виде $M \pm m$, где M — средняя величина, m — ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе результатов эр-госпирометрии в группах мужчин и женщин были получены следующие данные: показатели покоя у мужчин были выше, чем у женщин, что представлено в табл. 2. При достижении ПАНО сохранялась такая же тенденция по большинству показателей, что не противоречит литературным данным [14]. Показатели покоя были выше, чем средние значения в популяции, при достижении ПАНО наблюдали обратное соотношение [11, 14].

Дыхательный объем в покое у мужчин всех возрастных групп был выше, чем у женщин, что сохранялось при достижении ПАНО (табл. 3). Максимальный уровень дыхательного объема в покое наблюдали у мужчин 40–49 лет и у женщин 50–59 лет. При достижении ПАНО происходило увеличение показателя с возрастом, достигая максимума в группе 50–59 лет; у пациентов пожилого и старческого возраста отмечено постепенное снижение дыхательного объема.

В различных исследованиях показано, что уровень потребления кислорода в покое и на фоне нагрузки снижается с возрастом и является более низким у женщин, чем у мужчин [8, 10]. По литературным данным, определение относительных показателей в зависимости от ИМТ, пола и возраста является более информативным для оценки риска и послеоперационного прогноза, чем абсолютные значения (без учета антропометрических данных) [8, 10]. Согласно полученным результатам, относительное потребление кислорода ($V'O_2$ /кг) у мужчин всех возрастных групп превышало показатели у женщин, за исключением категории 40–49 лет, где наблюдали обратное соотношение с разницей в 12% (табл. 4). У мужчин 80 лет и старше относительное потребление кислорода в покое было на 25% выше, чем у остальных пациентов пожилого и старческого возраста ($p > 0,05$), превышая на 4% показатели в группе 30–39 лет, на 15–20% — результаты в группах 40–49 и 50–59 лет соответственно (для всех групп $p > 0,05$). Полученные

Таблица 2

Основные показатели в группах мужчин и женщин в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
Дыхательный объем, л	0,79±0,02**	1,49±0,03**	0,62±0,02**	1,12±0,03**
$V'O_2$ /кг, мл/мин на кг	4,70±0,11	12,93±0,23*	4,53±0,15	12,10±0,28*
$V'CO_2$ /кг, мл/мин на кг	4,19±0,10	12,59±0,25*	3,89±0,14	11,58±0,32*
$V'E/V'O_2$	36,27±0,43**	33,88±0,40**	31,13±0,47**	31,12±0,34**
$V'E/V'CO_2$	40,73±0,44**	34,25±0,40**	36,32±0,48**	31,56±0,35**
ЧСС, уд/мин	82,28±0,92	110,55±1,09*	83,03±1,25	114,65±1,64*
SpO_2 , %	93,05±0,64	94,21±0,53	92,90±1,05	95,21±0,84
$V'O_2$ /ЧСС, мл/уд в мин	4,17±1,26	8,29±1,87	3,98±1,25	8,37±1,78

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

Таблица 3

Показатели дыхательного объема в группах мужчин и женщин в зависимости от возраста в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	0,74±0,07	1,26±0,21	0,62±0,10	0,92±0,11
40–49	0,90±0,07 ²⁾ *	1,60±0,14 ¹⁾ *	0,59±0,07 ²⁾ *	1,14±0,11 ¹⁾ *
50–59	0,85±0,04 ¹⁾ *	1,64±0,06 ³⁾ *	0,71±0,05 ¹⁾ *	1,29±0,07 ³⁾ *
60–69	0,76±0,02 ³⁾ *	1,47±0,04 ³⁾ *	0,60±0,03 ³⁾ *	1,14±0,04 ³⁾ *
70–79	0,75±0,03 ³⁾ *	1,42±0,05 ³⁾ *	0,62±0,03 ³⁾ *	1,03±0,05 ³⁾ *
80 и старше	0,82±0,10 ¹⁾ *	1,26±0,10 ¹⁾ *	0,50±0,07 ¹⁾ *	0,97±0,05 ¹⁾ *

¹⁾* $p < 0,05$; ²⁾* $p < 0,005$; ³⁾* $p < 0,001$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

результаты могут объясняться различной степенью тяжести основного заболевания и требуют исследования с большим количеством выборки. В группах женщин относительное потребление кислорода в покое постепенно снижалось с возрастом.

При достижении ПАНО более высокие показатели относительного потребления кислорода у обследуемых женщин были достигнуты в группе 40–49 лет, практически не отличаясь от таковых у мужчин данного возраста (см. табл. 3). В остальных возрастных группах значения у мужчин были выше. Отмечены более низкие показатели у пациентов старших возрастных групп. У обследуемых женщин старше 70 лет уровень потребления кислорода на ПАНО <11 мл/кг в мин, что ассоциируется с высоким уровнем риска осложнений периоперационного периода и более высоким уровнем смертности [7].

В различных исследованиях показано, что уровень пикового потребления кислорода ($V'O_{2\text{пик}}$) снижается с возрастом и является более низким у женщин, чем у мужчин (разница составляет в среднем 17–23%) [8, 10]. По результатам на-

шего исследования, средние показатели у женщин были выше во всех возрастных группах, с возрастом разница постепенно уменьшалась (табл. 5). Уровень $V'O_{2\text{пик}}$ имеет важную практическую значимость в оценке риска послеоперационных респираторных осложнений. При анализе полученных данных пиковое потребление кислорода менее 50–60% от должного отмечали у пациентов молодого возраста, преимущественно у мужчин, что ассоциируется с более высокой летальностью и риском осложнений после операций на легких [6].

Показатели относительного выделения углекислого газа ($V'CO_2/\text{кг}$) в покое между группами мужчин и женщин максимально различались в возрастной группе 80 лет и старше (у женщин ниже на 33%), в остальных группах различия составляли менее 10% (табл. 6), что не противоречит средним популяционным данным [10, 15]. Уровень $V'CO_2/\text{кг}$ постепенно снижался с возрастом, исключение составила группа мужчин 80 лет и старше ($p>0,05$), а также группа женщин 70–79 лет ($p>0,05$). По достижении ПАНО максимальные значения были выявлены в возрастной категории

Таблица 4

Уровень относительного потребления кислорода в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО) в зависимости от пола и возраста, мл/мин на кг

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	5,66±0,59	13,00±2,24	5,32±0,57	12,00±0,76
40–49	5,04±0,38	14,59±1,22	5,75±0,69	14,88±1,95
50–59	4,73±0,22	13,26±0,49 ^{1)*}	4,49±0,28	13,44±0,48 ^{1)*}
60–69	4,52±0,21	12,48±0,30 ^{3)*}	4,25±0,28	11,86±0,45 ^{3)*}
70–79	4,37±0,17	12,02±0,41 ^{2)*}	4,50±0,32	10,69±0,59 ^{2)*}
80 и старше	5,92±1,17	12,67±0,84 ^{1)*}	4,17±0,73	11±0,65 ^{1)*}

^{1)*} $p<0,05$; ^{2)*} $p<0,01$; ^{3)*} $p<0,001$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

Таблица 5

Уровень пикового потребления кислорода ($V'O_{2\text{пик}}$) у мужчин и женщин разных возрастных групп

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	$V'O_{2\text{пик}}$, мл/кг в мин	$V'O_{2\text{пик}}$, % от нормы	$V'O_{2\text{пик}}$, мл/кг в мин	$V'O_{2\text{пик}}$, % от нормы
30–39	15,93±1,73	43±6,83	19,66±2,32	47,56±3,50
40–49	14,10±1,06*	53,40±3,16	18,56±1,05*	58,88±4,83
50–59	14,01±0,80	59,26±1,86**	16,03±0,97	72,18±2,74**
60–69	13,49±0,47*	59,35±1,13**	16,19±0,76*	74,67±2,72**
70–79	12,60±0,81	65,54±2,46**	14,48±1,10	90,95±3,78**
80 и старше	15,27±1,79	76,25±7,71	15,76±2,25	107±12,95

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

Уровень относительного выделения углекислого газа в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО) в зависимости от пола и возраста, мл/мин на кг

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	4,63±0,50	13,02±2,25	4,62±0,51	11,99±0,77
40–49	4,54±0,33	13,55±1,42	4,74±0,58	14,74±1,90
50–59	4,21±0,21	13,11±0,47	3,82±0,24	12,91±0,62
60–69	4,02±0,15	11,98±0,36	3,93±0,26	11,13±0,55
70–79	3,91±0,21	11,94±0,41	4,19±0,25	10,15±0,69
80 и старше	5,36±1,11	12,36±0,79	3,59±0,70	10,76±0,76

Примечание. $p > 0,05$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

40–49 лет у пациентов обоего пола ($p > 0,05$). Сохранялась тенденция к уменьшению относительного выделения углекислого газа с возрастом после 40 лет, более высокому уровню показателя у мужчин старше 80 лет.

Средние значения $V'E/V'O_2$ в покое у мужчин были достоверно выше таковых у женщин во всех возрастных группах (табл. 7). При этом у мужчин наблюдали постепенный прирост показателя после 60 лет, с максимумом у пациентов 80 лет и старше (на 29 % выше самой младшей возрастной группы, $p < 0,05$), у женщин всех возрастных групп разница составила менее 5 % ($p > 0,05$). При достижении ПАНО возрастная динамика сохранялась.

Сходную динамику по возрасту в покое наблюдали по показателю $V'E/V'CO_2$ (максимальная разница у мужчин — 31 %, $p < 0,05$; у женщин — 6 %, $p > 0,05$), данные представлены в табл. 8. При достижении ПАНО у пациентов старше 60 лет отмечены более высокие значения с максимумом в возрасте 80 лет и старше у мужчин, 70–79 лет — у женщин ($p < 0,05$), при этом сохранялись такие же соотношения, как в покое.

Уровень $V'E/V'CO_2 > 34$ на ПАНО в нашем исследовании был выявлен преимущественно у мужчин 30–39 лет и старше 60 лет, что традиционно ассоциируется с худшим прогнозом [5, 7].

В ходе исследования наблюдали закономерный прирост ЧСС в процессе выполнения нагрузки (табл. 9), более выраженный в группах женщин. У мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет отмечен меньший уровень ЧСС как в состоянии покоя, так и при достижении ПАНО, что вероятнее всего связано с приемом ЧСС-урежающих препаратов по поводу сопутствующей патологии.

Кислородный пульс в покое у женщин 30–39 лет был выше, чем у мужчин данной возрастной категории, в остальных возрастных группах наблюдали обратное соотношение (табл. 10). Отсутствовала четкая динамика снижения кислородного пульса с возрастом, наиболее низкие значения регистрировали у пациентов 40–49 лет. Максимальные различия по величине кислородного пульса в покое у мужчин и женщин отмечали в группах 30–39 лет и 80 лет и старше ($p > 0,05$). По достижении ПАНО увеличение кислородного

Значения вентиляционного эквивалента по кислороду ($V'E/V'O_2$) в зависимости от возраста и пола в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	35,22±2,42 ^{1)*}	36,33±3,41	30,12±1,47 ^{1)*}	31,80±1,26
40–49	35,12±1,51 ^{1)*}	32,28±1,55	29,65±1,28 ^{1)*}	29,26±1,26
50–59	34,05±0,89 ^{2)*}	31,88±0,76 ^{1)*}	30,06±0,98 ^{2)*}	29,39±0,59 ^{1)*}
60–69	36,46±0,63 ^{3)*}	34,41±0,59 ^{3)*}	31,49±0,70 ^{3)*}	31,50±0,55 ^{3)*}
70–79	38,97±0,81 ^{3)*}	36,10±0,82 ^{2)*}	31,35±1,38 ^{3)*}	32,22±0,86 ^{2)*}
80 и старше	44,71±3,80 ^{1)*}	38,98±2,57	31,77±2,20 ^{1)*}	32,41±1,09

Примечание. Здесь и в табл. 8: достоверность различий между группами мужчин и женщин: ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$.

Таблица 8

Значения вентиляционного эквивалента по углекислому газу ($V'E/V'CO_2$) в зависимости от возраста и пола в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	40,59±2,67	36,97±3,53	34,73±1,59	32,11±1,28
40–49	38,83±1,31	32,66±1,50	36,09±1,82	29,62±1,36
50–59	38,30±0,84 ^{1)*}	32,22±0,76 ^{1)*}	35,18±0,78 ^{1)*}	29,73±0,59 ^{1)*}
60–69	41,04±0,65 ^{3)*}	34,75±0,59 ^{2)*}	37,04±0,75 ^{3)*}	31,91±0,55 ^{2)*}
70–79	43,83±0,88 ^{2)*}	36,49±0,81 ^{2)*}	36,68±1,49 ^{2)*}	32,68±0,87 ^{2)*}
80 и старше	50,10±4,06 ^{1)*}	39,77±2,35 ^{1)*}	37,28±2,32 ^{1)*}	33,40±0,98 ^{1)*}

Таблица 9

ЧСС у мужчин и женщин в зависимости от возраста в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	84,03±5,12	106,50±5,66	93,97±2,67	127,11±5,31
40–49	89,91±3,61	120,59±4,06	87,93±4,27	124,88±8,22
50–59	85,98±1,89	112,71±1,81	88,32±2,60	126,47±2,85
60–69	84,16±1,39	109,38±1,70	81,24±1,94	110,30±2,20
70–79	79,15±1,95	104,46±2,23	74,13±2,77	102,85±3,62
80 и старше	80,59±5,68	104,67±10,29	81,38±3,02	108,71±5,11

Примечание. Достоверность различий между группами мужчин и женщин — $p>0,05$.

Таблица 10

Показатели кислородного пульса у мужчин и женщин в зависимости от возраста в покое и при достижении анаэробного порога (ПАНО)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
30–39	4,45±0,45	8,25±0,59	5,15±0,62	9,56±0,82
40–49	3,63±0,26	7,78±0,51	3,47±0,29	8,88±0,97
50–59	4,33±0,20*	8,81±0,32	3,59±0,25*	8,25±0,39
60–69	4,25±0,16	8,29±0,25	4,22±0,25	8,33±0,34
70–79	3,87±0,22	7,80±0,35	3,83±0,30	8,12±0,41
80 и старше	4,80±0,94	8,33±1,05	3,90±0,62	8±1,23

Примечание. Здесь и в табл. 11: достоверность различий между группами мужчин и женщин — * $p<0,05$.

пульса составляло 42–53 % у мужчин и 46–61 % у женщин, наибольший прирост наблюдали у пациентов обоего пола в возрасте 40–49 лет. На ПАНО у женщин регистрировали постепенное снижение значений с возрастом (в группах молодого и среднего возраста — на 7 %, у пациентов пожилого и старческого возраста — на 1,4–2,5 %, $p>0,05$), у мужчин такая динамика отсутствовала. У женщин 30–39 лет и 60–79 лет кислородный пульс на ПАНО был выше, чем у мужчин данного возраста.

Отмечена тенденция к увеличению средней сатурации при достижении ПАНО по сравнению с данными в покое во всех группах женщин и у мужчин 30–80 лет в среднем на 3 % ($p>0,05$). Результаты представлены в табл. 11.

Заключение

По результатам нашего исследования, аэробные возможности организма у мужчин превышали таковые у женщин практически во всех возрастных группах. Средние значения анализируемых показа-

Уровень сатурации кислорода в покое и при достижении анаэробного порога в зависимости от пола и возраста, %

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	покой	ПАНО	покой	ПАНО
20–29	95,1±2,40	93±2,10	91,6±4,74	95±1,08
30–39	82,1±7,07	92,3±2,57	92,7±3,50	96,9±1,12
40–49	93,6±1,58	96±0,68	93,9±4,36	97±1,36
50–59	91±1,75*	94,9±0,82	95,3±1,05*	95,5±1,06
60–69	93,8±0,78	94,7±0,79	90,7±2,62	94,2±2,30
70–79	94,9±0,71	94,8±0,59	90,8±1,74	94,9±1,18
80 и старше	96,3±0,38	77,8±1,59	92,3±2,26	96,6±0,48

телей в покое были выше, чем в популяции, при достижении анаэробного порога наблюдали обратную закономерность. Наиболее высокие показатели аэробного обмена выявлены у пациентов возрастной категории 40–49 лет. Наблюдали ожидаемо более низкий уровень относительного потребления кислорода при достижении анаэробного порога у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодой и средней возрастной группы (на 7–13 % — у мужчин, на 3–11 % — у женщин).

Большой уровень пикового потребления кислорода отмечен у женщин всех возрастных групп по сравнению с мужчинами (на 3–17 % — у пациентов старших возрастных групп, на 13–24 % — у обследуемых молодого и среднего возраста). У пациентов старшего возраста наблюдали лучшие значения при сравнении с нормой.

Отмечены более высокие значения вентиляционного эквивалента по углекислому газу после 60 лет (в среднем на 6 % выше в сравнении с пациентами других возрастных групп), что может быть связано с сопутствующей кардиореспираторной патологией и возраст-ассоциированными изменениями организма и обуславливать худший послеоперационный прогноз. Однако повышение $V'E/V'CO_2$ при достижении анаэробного порога также наблюдали у молодых мужчин, что, вероятно, обусловлено степенью тяжести основного заболевания и требует дальнейшего исследования с большим количеством пациентов в выборке; в тех же группах отмечены значимо более низкие значения пикового потребления кислорода.

Таким образом, показатели эргоспирометрии варьируют в зависимости от пола, антропометрических данных, возраст-ассоциированных процессов, изменяются в зависимости от сопутствующей патологии. Изучение показателей аэробного об-

мена у пациентов с онкологическими заболеваниями легких и пищевода в возрастном аспекте имеет высокую практическую значимость, позволяет реализовывать персонализированный подход при оценке риска периоперационного периода и разработке реабилитационных программ.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Гасендич Е.С., Тов И.В. Современный взгляд на кардиопульмональное нагрузочное тестирование (обзор рекомендаций ЕАСРР/АНА, 2016) // Архивъ внутренней мед. 2017. Т. 7. № 1. С. 5–14. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-5-14>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018.
3. Кербилов О.Б., Аверьянов А.В., Борская Е.Н. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике // Клини. практика. 2012. Т. 2. С. 58–70.
4. Онлайн ресурс Всемирной организации здравоохранения [электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения 02.05.2020).
5. Arena R., Myers J., Abella J., Peberdy M.A. Influence of heart failure etiology on the prognostic value of peak oxygen consumption and minute ventilation/carbon dioxide production slope // CHEST J. 2005. Vol. 128. P. 2812–2817.
6. Bolliger C.T., Jordan P., Soler M. et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. Vol. 151. P. 1472–1480.
7. Gitt A.K., Wasserman K., Kilkowski C. et al. Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 3079–3084.
8. Gläser S., Koch B., Itterman T. et al. Influence of age, sex, body size, smoking, and β -blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population // Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehab. 2010. Vol. 17. P. 469–476.
9. Guazzi M., Adams V., Conraads V. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 2261–2274.
10. Inbar O., Oren A., Scheinowitz M. et al. Normal cardiopulmonary responses during incremental exercise in 20- to 70-yr-old men // Med. Sci. Sports Exerc. 1994. Vol. 26. P. 538–546.

11. Koch B., Schäper C., Ittermann T. et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study // *Europ. Resp. J.* 2009. Vol. 33. P. 389–397.

12. Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements // *Ann. Amer. Thorac. Soc.* 2017. Vol. 14. № 1. P. 3–11.

13. Ross R. M., Beck K. C., Casaburi R. et al. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing (multiple letters) // *Amer. J. Resp. Critical Care Med.* 2003. Vol. 167. № 10. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.167.10.950>

14. Takken T., Mylius C.F., Paap D. et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy subjects — an updated systematic review // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2019. Vol. 17. № 6. P. 413–426. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1627874>

15. Wasserman K., Hansen D.E., Sue D.Y. et al. Principles of exercise testing and interpretation (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.

Поступила в редакцию 25.06.2020

После доработки 25.06.2020

Принята к публикации 15.07.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1142–1149

D. V. Trotsyuk^{1,2}, D. S. Medvedev^{2,3}, A. E. Chickov⁴, Z. A. Zariyova⁵, K. L. Kozlov²

PARAMETRES OF CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING IN PATIENTS WITH LUNG AND ESOPHAGUS CANCER ACCORDING TO THEIR GENDER AND AGE

¹ Private University Saint-Petersburg Medico-Social Institute, 72A Kondratyevsky pr., St. Petersburg 195271, e-mail: info@medinstitut.org; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 199034, e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ⁴ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, 1 korp. 3 Bekhtereva str., St. Petersburg 192019; ⁵ I. I. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 str. L'va Tolstogo, St. Petersburg 197022

Cardiopulmonary exercise testing is a diagnostic method, which can be used for oncological patients. It shows its perspectives in measuring reserve capacity of the human organism, determining the risk of postoperative complications, and long-term prognosis. The method is also useful for optimization of rehabilitation measures, which is actual for polymorbid aged patients. In this article we present data of cardiopulmonary exercise testing of 362 patients, men and women of different ages with lung and esophagus cancer. We performed a comparative analysis of aerobic ability of gerontological patients and patients from the other age groups. The patients showed higher ranges at rest in comparison to normal population, and lower rates on anaerobic threshold. Patients from the 40–49 age group showed the best values of aerobic exchange. Aged patients had lower oxygen uptake on anaerobic threshold than other groups. Women of all ages had higher values of peak oxygen uptake than men; aged patients showed better results in comparison to the normal ranges.

Key words: *cardiopulmonary exercise testing, aerobic ability, anaerobic threshold, cancer disease, age*

А. Н. Богданов^{1,2}, С. В. Волошин^{2,3,4}, В. В. Тыренко², А. С. Поляков²

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: doctorpolyakov@gmail.com; ³ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16; ⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Анемический синдром выявляется у $\frac{1}{3}$ популяции, в том числе железодефицитная анемия — у 1,5 млрд человек. Гериатрические пациенты являются одной из основных групп риска развития анемии. Дефицит железа и железодефицитная анемия приводят к снижению качества жизни, повышению заболеваемости и летальности, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и лечения. Диагностический алгоритм включает анализ параметров феррокинетики, маркеров воспаления и инструментальные исследования для верификации причины анемии. Для лечения используют современные препараты железа для приема внутрь и парентерального введения под контролем показателей крови и феррокинетики.

Ключевые слова: анемия, железодефицитная анемия, частота в популяции, пожилые пациенты, обмен железа, диагностика, лечение

Критерием анемии по определению ВОЗ является снижение концентрации гемоглобина у мужчин <130 г/л, у женщин <120 г/л [12]. Анемию легкой степени у взрослых пациентов обоего пола диагностируют при концентрации гемоглобина ≥ 110 г/л, средней степени — 80–109 г/л, тяжелой степени — <80 г/л [49]. Анемию выявляют у $\frac{1}{3}$ популяции, в том числе у 50 % — железодефицитную [28].

В настоящее время в мире проживают около 500 млн человек старше 65 лет, к 2030 г. их количество превысит 1 млрд, к 2050 г. — 2 млрд [33]. Значительно увеличится и количество лиц старше 85 лет, у которых особенно высока частота заболеваемости и инвалидизации [19].

Пациенты старших возрастных групп, наряду с детьми дошкольного возраста и фертильными женщинами, являются одной из основных групп риска развития анемии [40]. В проспективных исследованиях анемический синдром выявляют у 10–24 % пожилых лиц, у стационарных

больных пожилого и старческого возраста частота анемии составляет 40 %, в домах престарелых — 47 % [43]. Частота анемии с возрастом нарастает и у мужчин старше 80 лет превышает 50 % [9].

Этиология и патогенез железодефицитной анемии

По этиологии анемию у пациентов пожилого и старческого возраста разделяют на обусловленную пищевым дефицитом, после кровопотери, анемию хронических заболеваний, при ХБП и анемию у больных онкогематологическими заболеваниями [43]. В ряде случаев этиология анемии остается неясной и тогда диагностируют анемию неустановленного генеза [30]. В последние годы анемию неясного генеза по результатам исследования феррокинетики и костно-мозгового кроветворения расценивают как анемию хронических заболеваний или идиопатическую цитопению неясного значения (*idiopathic cytopenia of unknown significance*) с изолированной анемией [37, 43]. Независимо от этиологии, при анемическом синдроме снижается мобильность, качество жизни, физическая работоспособность и мышечная сила, увеличивается риск падений и переломов, когнитивных нарушений, депрессии, количество госпитализаций и летальных исходов [33, 43]. У большинства пациентов выявляют анемию легкой степени (гемоглобин 110 г/л и выше), но и она является независимым прогностическим фактором риска заболеваемости и летального исхода [30].

Железо — кофактор многих гемопротеинов (гемоглобин и миоглобин, каталазы, пероксидазы, цитохромы), необходимых для связывания, метаболизма, транспорта кислорода, митохондриального дыхания и негемовых железосодержащих белков, которые участвуют в синтезе ДНК, про-

лиферации и дифференцировке клеток, регуляции генов, метаболизме медикаментов и синтезе стероидных гормонов [50].

Дефицит железа является причиной анемического синдрома более чем у половины больных старших возрастных групп [33]. При дефиците железа может возникать железодефицитная анемия — ЖДА (отсутствие запасов железа), анемия хронических (или хронических воспалительных) заболеваний — АХВЗ (секвестрация железа при нормальных или повышенных запасах железа) или их сочетание [37].

Основными причинами ЖДА у пожилых пациентов являются: недостаточное содержание железа в пище, снижение абсорбции железа (атрофический гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*), оккультные кровопотери вследствие опухолевых и неопухолевых заболеваний (язвенная болезнь, геморрой, сосудистые мальформации, дивертикулез, болезнь Крона) и приема медикаментов, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов, дезагрегантов и антикоагулянтов [1, 17, 48].

Этиология ЖДА может быть комбинированной (мальнутриция, снижение абсорбции железа вследствие заболеваний ЖКТ и приема медикаментов, например ингибиторов протонной помпы, оккультные кровопотери, обусловленные ангиодисплазией, доброкачественными и злокачественными заболеваниями и приемом антитромботических препаратов), часто встречается сочетание ЖДА с АХВЗ, что создает дополнительные сложности клинической и лабораторной диагностики [13, 26].

Дефицит железа даже при отсутствии анемии может приводить к ухудшению самочувствия, снижению толерантности к физическим нагрузкам и развитию общей слабости [29]. При обследовании пожилых пациентов обоего пола, проживающих в домах престарелых, установлена ассоциация между дефицитом железа, увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний и общей летальности [23]. Это может быть обусловлено недиагностированными заболеваниями (опухоль, ХБП, хроническое воспаление), дефицитом питания и окислительным повреждением тканей, о чем свидетельствует повышенная продукция сывороточного МДА при ЖДА [17]. При обследовании 60 798 здоровых взрослых жителей Норвегии установлено, что при нарушениях феррокинетики увеличен риск летального исхода от ИБС [35].

В организме содержится около 4 г железа, из которых наибольшая часть (2 100 мг) находится в клетках крови и костного мозга, 600 мг содержится в макрофагах различных типов, 1000 мг — в клетках печени и лишь около 400 мг железа входит в состав других клеток организма [3]. Практически все метаболически активное железо связано с белками, свободные ионы железа присутствуют в крайне низких концентрациях. В настоящее время идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, ряд белков-транспортеров (двухвалентный транспортер металлов, ферропортин), ферроксидазы и гепсидин [15, 50].

При обычной диете в пище содержится 5–20 мг железа, из которых абсорбируется лишь 10–15 % [4]. Таким образом, ежедневно с пищей в организм поступает 1–2 мг железа и приблизительно такое же количество теряется с потом, клетками эпителия кожи, ЖКТ и мочевыводящих путей [26, 47]. Железо пищи поступает в виде гема (10 %) и в негемовой форме (90 %). В абсорбции пищевого железа главную роль играет двенадцатиперстная кишка, в меньшей степени — начальные отделы тощей кишки, что обусловлено низким рН, оптимальным для всасывания железа [50].

Абсорбция и транспорт гемового и негемового железа из эритроцитов в кровь — сложный многоуровневый процесс, в котором участвуют белок-носитель гема 1 (*Haem Carrier Protein 1 transporter*), гем-оксигеназа, дуоденальный цитохром *b*, двухвалентный транспортер металлов (*DMT-1*), гестин и ряд других компонентов [1, 50]. В составе трансферрина всосавшееся в кишечнике железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится преимущественно внутриклеточно в составе ферритина. Печень располагает наиболее значительными запасами железа, которое при необходимости может быстро освобождаться для метаболических процессов. Большая часть железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина, меньшая часть доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим трансферриновые рецепторы, прежде всего активно пролиферирующим клеткам с высокой потребностью в железе [3, 15].

Из костного мозга железо в составе эритроцитов поступает в кровоток, где циркулирует в течение 100–120 дней (длительность жизни эритроцита). После распада гемоглобина в макрофагах

селезенки, печени и костного мозга освободившееся железо вновь поступает в плазму, связывается с трансферрином в присутствии ферропортина (обеспечивает выход железа из макрофага в плазму) и церулоплазмينا (окисляет двухвалентное железо в трехвалентное), который доставляет железо активно пролиферирующим клеткам костного мозга, синтезирующим гемоглобин [3, 26, 50]. Разрушающиеся эритроциты обеспечивают ежедневную реутилизацию 20–30 мг железа, что полностью обеспечивает потребности эритропоэза, тогда как поступление пищевого железа из кишечника составляет всего 1–2 мг [3, 26, 50].

Всасывание, рециркуляция и хранение запасов железа регулируются специальным гормоном — гепсидином, который продуцируется клетками печени. Механизм действия гепсидина состоит в блокаде функции ферропортина — единственного транспортного белка, осуществляющего экспорт ионов железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов. После соединения гепсидина с молекулами ферропортина, расположенными на поверхностной мембране клетки, комплекс гепсидин-ферропортин интернализируется (поступает внутрь клетки) и разрушается в лизосомах. В результате выключения функции ферропортина железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, то есть блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из запасных фондов, что ведет к снижению содержания железа в плазме [15, 50].

В физиологических условиях продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа в крови сопровождается повышением выработки гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа и, как следствие, к развитию гипоферремии. Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что обуславливает восстановление функции ферропортина, активацию всасывания и рециркуляции, повышение уровня железа в крови. Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением железа в норме [15, 50].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Клинические признаки ЖДА могут быть неспецифичными (общая слабость, бледность, одышка, стенокардия, отеки), более характерные симптомы (койлонихия, извращения вкуса, атро-

фический гастрит) встречаются нечасто, во многих случаях анемический синдром у пациентов старших возрастных групп манифестирует признаками сердечной недостаточности и когнитивными нарушениями [2, 31]. Отмечено, что ЖДА у гериатрических пациентов ассоциируется с синдромом беспокойных ног [6]. В связи с полиэтиологичностью ЖДА возможна комбинация симптомов: мелена и боли в брюшной полости, мальабсорбция и диарея соответственно при опухоли толстой кишки и целиакии [20]. Пожилые пациенты с ЖДА часто асимптоматичны и диагноз основывается, прежде всего, на лабораторных данных.

Лабораторная оценка при анемии у пациентов старших возрастных групп включает клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, эритроцитарные индексы, ретикулоциты), определение сывороточного железа, сатурации трансферрина, концентрации ферритина, эритропоэтина, С-РБ, фибриногена, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, трансаминаз и креатинина с расчетом СКФ. Обычно этого достаточно при ЖДА, АХВЗ, мегалобластной и гемолитической анемии и анемии при ХБП [43].

Исследование феррокинетики включает определение эритроцитарных индексов (прежде всего средней концентрации гемоглобина в эритроцитах — MCN и среднего объема эритроцита — MCV), сатурации трансферрина и уровня ферритина. Основной проблемой является отсутствие универсальных референсных интервалов для большинства показателей феррокинетики, поэтому каждый тест должен интерпретироваться в клиническом контексте [31].

Снижение эритроцитарных индексов, сывороточного железа и сатурации трансферрина характерно для ЖДА, однако эти показатели не патогномоничны [31]. Сывороточный ферритин — маркер запасов железа, но его концентрация зависит от уровня белков острой фазы, которая увеличивается с возрастом и при сопутствующей патологии, в том числе ХСН, ХБП и опухолях различной локализации [50]. В этой связи определение не связанных с феррокинетикой параметров воспаления, прежде всего С-РБ и СОЭ, используют для диагностики дефицита железа при сопутствующей патологии [44, 46].

Снижение уровня ферритина <30 нг/мл свидетельствует об абсолютном дефиците железа независимо от показателей других параметров феррокинетики [16]. При концентрации ферритина

30–100 нг/мл в сочетании со снижением сатурации трансферрина <20 % и/или концентрацией С-РБ >5 мг/л также диагностируют ЖДА, при уровне ферритина >100 нг/мл в сочетании с сатурацией трансферрина <20 % и/или содержанием С-РБ >5 мг/мл — АХВЗ [16].

Прогресс в изучении патофизиологии обмена железа привел к открытию и внедрению ряда новых параметров феррокинетики: растворимого рецептора трансферрина, ферритинового индекса, процента гипохромных и микроцитарных эритроцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, содержания гемоглобина в ретикулоцитах, среднего объема ретикулоцитов и гепсидина.

Концентрация растворимого рецептора трансферрина не зависит от наличия белков острой фазы и имеет высокую чувствительность при ЖДА [24]. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ и их сочетания предложен ферритиновый индекс: отношение растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХВЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХВЗ [25, 37, 48]. Определение растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса не стандартизировано, поэтому эти показатели оценивают индивидуально в зависимости от используемого метода [43].

Увеличение процента гипохромных эритроцитов свидетельствует о функциональном дефиците железа, определение количества микроцитарных эритроцитов в комбинации с другими параметрами (прежде всего гипохромными эритроцитами) используют для дифференциальной диагностики микроцитарной анемии [14].

Содержание гемоглобина в ретикулоцитах зависит от синтеза гемоглобина в клетках-предшественниках костного мозга и отражает доступность железа для эритропоэза. Снижение этого показателя характерно для железодефицитного эритропоэза, в том числе при наличии воспаления, когда результаты исследования ферритина и сатурации трансферрина неинформативны [14]. Определение уровня гемоглобина в ретикулоцитах может использоваться также для мониторинга раннего ответа на внутривенные препараты железа, так как он повышается уже через 48–72 ч. Средний объем ретикулоцитов используют для оценки запасов железа: он повышается во время лечения железом и снижается при железодефицитном эритропоэзе [14].

Фракция незрелых ретикулоцитов — ранний и чувствительный маркер эритропоэза, который может применяться для дифференциальной диагностики анемии и оценке ответа на лечение препаратами железа [14].

Концентрация гепсидина снижается при абсолютном дефиците железа и повышается при остром или хроническом воспалении, что позволяет использовать этот показатель для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ [18]. В связи с дороговизной исследования и отсутствием стандартизации метода маркер не применяют рутинно, но весьма перспективен, в том числе у пожилых пациентов [27].

При подозрении на мальабсорбцию железа (целиакия, гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*), несмотря на отсутствие валидации (различаются дозы железа и интерпретация результатов исследования), для дополнительной информации может применяться тест оральной абсорбции железа [26].

«Золотым стандартом» диагностики ЖДА является исследование мазка костного мозга с окраской берлинской лазурью, однако в связи с инвазивностью и различиями в интерпретации этот тест не входит в алгоритм обследования пожилого пациента [10].

Основными причинами ЖДА у пациентов пожилого и старческого возраста являются хронические кровопотери (эзофагит, гастрит, язвенная болезнь, диафрагмальная грыжа, ангиодисплазия, опухоли, гематурия, прием дезагрегантов, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов) и мальабсорбция (аутоиммунный атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*, целиакия, прием ингибиторов протонной помпы), роль ограничения количества железа в пище остается неясной [20, 32].

При отсутствии симптомов патологии со стороны ЖКТ у 85 % пациентов при эндоскопическом исследовании выявляют вероятные причины ЖДА, причем заболевания без кровопотери (атрофический гастрит, целиакия, *HP*-гастрит) встречаются чаще, чем пептическая язва, рак, диафрагмальная грыжа и другая патология, ассоциированная с повторными кровотечениями [7]. Кровопотери из мочеполовой системы (рак почки, мочевого пузыря) обычно манифестируют гематурией [26].

При ЖДА и дефиците железа без анемии обязательна эндоскопия ЖКТ [26]. У пациентов старших возрастных групп часто выявляется низ-

кий соматический статус вследствие тяжелой сердечной недостаточности, ХБП и другой патологии, нередок также отказ от обследования пациента или его доверенных лиц. В этой ситуации возможно проведение виртуальной колоноскопии, однако ее диагностическое значение у пожилых больных неясно [20].

Большинство больных ЖДА с отсутствием патологии при эндоскопическом исследовании имеют благоприятный прогноз и не требуют дополнительных исследований, особенно если анемия купируется после лечения [42]. По показаниям используют капсульную эндоскопию тонкой кишки, однако опыт ее применения ограничен, стоимость высока, а диагностическая ценность не превышает 53–72 % [36].

Неинвазивные исследования, например КТ органов брюшной полости, могут использоваться при противопоказаниях к эндоскопии, но мало информативны. Роль заболеваний ЖКТ, ассоциированных с мальабсорбцией (атрофический гастрит, *H. pylori* и целиакия), весьма важна, но их вклад в развитие ЖДА у пожилых пациентов изучен недостаточно [22].

Профилактика и лечение

Дефицит железа — прежде всего проблема питания, поэтому наилучшей первичной профилактикой у человека в любом возрасте является сбалансированный характер пищи. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет 1–2 мг. Из поступающих с пищей 5–20 мг элементарного железа в день, всасывается только 10–15 % [4]. Основным пищевым источником железа являются продукты животного происхождения, содержащие гемовое железо (мясо, в меньшей степени рыба, творог). Негемовое железо растительной пищи (овощи, фрукты, злаки) имеет сниженную биодоступность и более низкую всасываемость.

Медикаментозные моды профилактики ЖДА включают фортификацию (обогащение железом продуктов питания) и суплементацию (прием препаратов железа в группах риска). Фортификацию используют в странах с высокой частотой ЖДА, причем состав обогащаемых продуктов различается в зависимости от пищевых предпочтений населения. Основными обогащаемыми железом продуктами (обычно используют сульфат или fumarat железа) по рекомендациям ВОЗ являются пшеничная и кукурузная мука, рис, пищевые приправы (соль, порошок карри, рыбные и соевые соусы)

и конфеты [39]. В молодом или среднем возрасте более эффективна суплементация, которая чаще всего применяется у беременных [4]. В связи с тем, что у пожилых пациентов суплементация пероральными препаратами железа не всегда эффективна по причине мальабсорбции, предварительно показано проведение теста абсорбции железа [48].

Целями лечения являются устранение причины заболевания (коррекция питания, ликвидация источника кровопотери) и возмещение дефицита железа [4]. Основные принципы лечения: 1) назначение лекарственных железосодержащих препаратов, поскольку возместить дефицит железа коррекцией диеты невозможно; 2) использование преимущественно препаратов железа для приема внутрь; 3) достаточная длительность курса лечения, которая составляет при анемии легкой степени 3 мес, средней степени — 4,5 мес, тяжелой степени — 6 мес [4]. Альтернативной конечной точкой лечения при ЖДА является повышение концентрации ферритина >100 нг/мл [26].

Препараты железа разделяют на ионные солевые, преимущественно двухвалентные (Сорбифер дурулес, Тардиферон, Тотема, Ферретаб, Ферроплекс, Ферлатум, Фенюльс и другие) и трехвалентные препараты на основе гидроксидполимальтозного комплекса (Мальтофер, Феррум-лек), эффективность которых одинакова [4]. Назначение солевых препаратов железа сопряжено с возможностью развития побочных эффектов (металлический привкус, окрашивание десен и эмали зубов, боли в эпигастральной области, запор, понос, тошнота, рвота), что приводит к отказу от лечения у 30–35 % пациентов; препараты на основе гидроксидполимальтозного комплекса переносятся значительно лучше [4, 31].

Рекомендованная доза пероральных препаратов варьирует от 60 до 300 мг элементарного железа в день, однако в последние годы установлено, что увеличение дозы железа более 60 мг приводит к повышению уровня сывороточного гепсидина до 24 ч и ассоциируется со снижением абсорбции железа на следующий день [34, 38]. Назначение 15–50 мг элементарного железа в день или альтернирующий режим (прием препарата через день) может быть так же эффективно, как и 150 мг, но значительно реже приводит к побочным эффектам, особенно у пожилых пациентов [26, 48].

Отсутствие ответа на пероральные препараты может быть обусловлено ошибочным диагнозом, мальабсорбцией, наличием воспаления или пер-

систирующей кровопотерей, когда потеря железа превышает его поступление [22, 43].

Показания к назначению парентеральных препаратов железа: 1) тяжелая форма ЖДА; 2) непереносимость пероральных препаратов; 3) наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ (даже в анамнезе); 4) анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона); 5) ХБП (преддиализный и диализный периоды); 6) противопоказания к переливанию эритроцитарной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, свидетели Иеговы); 7) необходимость быстрого насыщения организма железом [4, 31].

Внутримышечные или внутривенные инъекции обычно проводят 1–3 раза в нед. Ориентировочное количество железа подсчитывают по формуле производителя или формуле Ganzoni: общий дефицит железа (мг) = масса тела больного (кг) • (Нв в норме, г/л – Нв больного, г/л) • 0,24 + депо железа (500 мг при массе тела >35 кг) [4, 26].

Большинство препаратов для парентерального введения включают железосахарозный комплекс (сукрозу), мальтозат и декстран железа. Все они характеризуются высокой эффективностью и безопасностью (побочные эффекты развиваются с частотой не выше 1:200 000 введений), но стоят дороже пероральных [8, 43]. В РФ для парентерального введения к 2020 г. зарегистрированы препараты железа трех групп: 1) препараты железосахарозного комплекса (Венофер, Айронгард, Айрондекст, Аргеферр, гидроксидсахарозный комплекс, Ликферр); 2) препараты мальтозата железа (Феринжект, Мальтофер, Феррум-сандоз, Монофер, Фер-ромфарм); 3) препараты декстрана железа (Космофер, Феррум-лек).

Парентеральное введение препаратов железа может вызвать побочные эффекты — местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактикоидные), причем последние более характерны для препаратов, содержащих декстран [4, 8]. Это требует применения тест-дозы перед началом лечения (не для всех препаратов) и наблюдения больного в ходе введения препарата и 30 мин после него [4, 8].

В последние годы в клиническую практику внедрено сукросомальное железо (Сидерал-форте) — инновационный пероральный препарат, состоящий из пирофосфата железа, окруженного двуслойной фосфолипидной мембраной преимущественно из лецитина подсолнечника и сукрестерного матрикса, который способствует усилению абсорбции

[21, 45]. Всасывание препарата происходит в лимфоидных образованиях тонкой кишки, что обеспечивает его хорошую биодоступность и низкую частоту гастроинтестинальных побочных эффектов. Показана эффективность сукросомального железа, сравнимая с препаратами для внутривенного введения, при анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника, солидными опухолями, ХБП, целиакией, аутоиммунным атрофическим гастритом, после бариатрических операций и желудочно-кишечных кровотечений [21]. Это позволяет рассматривать сукросомальное железо как альтернативу препаратам для внутривенного введения, тем более что стоимость курса лечения более чем в 10 раз ниже [41].

Критерии эффективности лечения ЖДА: 1) ретикулоцитарная реакция (через 7–10 дней лечения количество ретикулоцитов повышается на 20–30%); 2) повышение концентрации гемоглобина к концу 4-й недели лечения на 10 г/л и гематокритного числа на 3%; 3) исчезновение клинических проявлений через 1–1,5 мес лечения; 4) восполнение депо железа через 3–6 мес (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации ферритина [4].

Неэффективность лечения ЖДА обычно обусловлена неправильным диагнозом, неадекватной дозой препарата или недостаточной длительностью лечения. У больных пожилого и старческого возраста часто встречается АХВЗ, когда малоэффективны пероральные препараты. Следует также исключить анемию вследствие гемобластоза, прежде всего миелодиспластического синдрома. В любом случае, отсутствие ответа на препараты железа в течение 1–2 мес требует уточнения диагноза [4, 43].

Трансфузии эритроцитарных компонентов крови — первый и наиболее эффективный метод лечения у пожилых пациентов с тяжелой анемией. Показаниями к трансфузии эритроцитарной массы являются гемодинамическая неустойчивость и/или снижение концентрации гемоглобина <70 г/л, симптомы неадекватной оксигенации тканей (стенокардия, не объяснимые другими причинами одышка, тахикардия и ХСН), вновь возникающая депрессия или элевация сегмента ST [11]. При концентрации гемоглобина <80 г/л с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем и <100 г/л при развитии острой патологии (инфаркт миокарда, перелом бедра) общепринятые рекомендации отсутствуют [11].

Другими авторами при любой тяжелой кардиоваскулярной патологии рекомендуется поддержание уровня гемоглобина >90–100 г/л [5, 43].

Таким образом, ЖДА часто развивается у больных пожилого и старческого возраста и требует своевременной клинико-лабораторной диагностики, основанной на комплексном исследовании параметров феррокинетики и поиске причины развития анемического синдрома и лечения с применением современных препаратов для перорального и парентерального введения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Железодефицитные анемии в 21 веке // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. № 4. С. 106–112.
2. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах / Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. М., 2012.
3. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клин. онкогематол. 2015. Т. 8. № 4. С. 355–361.
4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2015.
5. ABIM Foundation. Choosing Wisely: lists — American Society of Hematology. <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-hematology-red-blood-cell-transfusions-for-anemia/>. Accessed 03 Jun 2020.
6. Allen R.P., Auerbach S., Bahrein H. et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anaemia // Amer. J. Hemat. 2013. Vol. 88. P. 261–264.
7. Annibale B., Capuro G., Chistolini A. et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms // Amer. J. Med. 2001. Vol. 111. P. 439–445.
8. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia // Amer. J. Hemat. 2016. Vol. 91. P. 31–38.
9. Bach V., Schruckmayer G., Sam I. et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 9. P. 1187–1196.
10. Barron B.A., Hoyer J.D., Tefferi A. A bone marrow report of absent stainable iron is not diagnostic of iron-deficiency // Ann. Hemat. 2001. Vol. 80. P. 166–169.
11. Beyer I., Compte N., Busuioc A. et al. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation // Hematology. 2010. Vol. 15. № 2. P. 116–121.
12. Blanc B., Finch C.A., Hallberg L. et al. Nutritional anaemias: Report of a WHO Scientific group // WHO Tech. Rep. Ser. 1968. P. 1–40.
13. Busti F., Campostrini N., Martinelli N., Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era // Front. Pharmacol. 2014. Vol. 5. P. 83.
14. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? // Int. J. Lab. Hemat. 2016. Vol. 38. Iss. S1. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12500>
15. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance // Hemat. Amer. Soc. Hemat. Educ. Program. 2013. P. 1–8.
16. Cappellini M.D., Comin-Colet J., De Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management // Amer. J. Hemat. 2017. Vol. 92. P. 1068–1078.
17. Fairweather-Tait S.J., Waver A.A., Gillings R. et al. Iron status in the elderly // Mech. Ageing Dev. 2014. Vol. 136–137. № 100. P. 22–28.
18. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders // Blood. 2016. Vol. 127. P. 2809–2813.
19. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the elderly // Hemasphere. 2018. Vol. 2. № 3. P. 40.
20. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anemia // Gut. 2011. Vol. 60. P. 1309–1316.
21. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation // Pharmaceuticals. 2018. Vol. 11. № 4. P. 97.
22. Hershko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron-deficiency anemia // Blood. 2014. Vol. 123. P. 326–333.
23. Hsu H.S., Li C.I., Liu C.S. et al. Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities // Nutrition. 2013. Vol. 29. № 5. P. 737–743.
24. Infusino I., Braga F., Dolc I.A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis // Amer. J. clin. Pathol. 2012. Vol. 138. P. 642–649.
25. Jimenez K.M., Gasche C. Management of iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease // Acta Haematol. 2019. Vol. 142. № 1. P. 30–36.
26. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: a review // Geriatr. Geront. Int. 2018. Vol. 18. P. 373–379.
27. Karlsson T. Mass spectrometry evaluation of the hepcidin-25 assay in the differential diagnosis of iron-deficiency anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients // Europ. J. Haemat. 2015. Vol. 5. P. 467–471.
28. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 // Blood. 2014. Vol. 123. P. 615–624.
29. Krayenbuehl P.A., Battegay E., Breymann C. et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration // Blood. 2011. Vol. 118. P. 3222–3227.
30. Lanier J.B., Park J.J., Callahan R.C. Anemia in older adults // Amer. Fam. Physic. 2018. Vol. 98. № 7. P. 437–442.
31. Lopez A., Cacoub P., Macdaugall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia // Lancet. 2016. Vol. 387. P. 907–916.
32. Lopez-Contreas M.J., Zamoro-Portero S., Lopez M.A. et al. Dietary and iron status of institutionalized elderly people: relationship with different factors // J. Nutr. Hlth Aging. 2010. Vol. 10. P. 816–821.
33. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly // Brit. J. Haemat. 2012. Vol. 156. № 2. P. 173–185.
34. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women // Blood. 2015. Vol. 126. P. 1981–1989.
35. Morkedal B., Laugsand L.E., Romundstad P.R., Vatten L.J. Mortality from ischaemic heart disease: sex-specific effects of transferrin saturation, serum iron, and total iron binding capacity. The HUNT study // Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehab. 2011. Vol. 18. P. 687–694.
36. Muhammad A., Vidyarthi G., Brady P. Role of small bowel capsule endoscopy in the diagnosis and management of iron deficiency anemia in the elderly: a comprehensive review of the current literature // Wld J. Gastroent. 2014. Vol. 20. P. 8416–8423.
37. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation // Wien Med. Wochenschr. 2016. Vol. 166. № 13. P. 411–423.

38. Pagani A., Nai A., Silvestri L., Camaschella C. Hcpidin and anemia: a tight relationship // *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
39. Pasricha S-R., Drakesmith H., Black J. et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries // *Blood.* 2013. Vol. 121. № 14. P. 2607–2617.
40. Patel K.V. Epidemiology of anemia in older adults // *Seminars Hemat.* 2008. Vol. 45. P. 210–217.
41. Riccio E., Sabbatini M., Capuano I. et al. Oral Sucrosomial iron® versus intravenous iron for recovering iron deficiency anaemia in ND-CKD patients: a cost-minimization analysis // *BMC Nephrol.* 2020. Vol. 21. № 1. P. 57. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01716-w>
42. Soon A., Cohen B.L., Groessl E.J., Ho S.B. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with endoscopy-negative iron deficiency // *Dig. Dis. Sci.* 2013. Vol. 58. P. 488–495.
43. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management // *Blood.* 2018. Vol. 131. № 5. P. 505–514.
44. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches // *Amer. J. clin. Nutr.* 2017. Vol. 106. P. 1626–1633.
45. Tarantino G., Elisa Brilli E., Ylenia Zambito Y. et al. Sucrosomial iron®: a new highly bioavailable oral iron supplement // *Blood.* 2015. Vol. 126. № 23. P. 4561. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4561.4561>
46. Thurnham D.I., McCabe L.D., Haldar S. et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis // *Amer. J. clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. P. 546–555.
47. Waldvogel-Abramowski S., Waeber G., Gassner C. et al. Physiology of iron metabolism // *Transfus. Med. Hemother.* 2014. Vol. 4. P. 213–221.
48. Wawer A.A., Jennings A., Fairwetter-Tait S.J. Iron status in the elderly: a review of recent evidence // *Mech. Ageing Devel.* 2018. Vol. 185. P. 55–73.
49. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1), 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
50. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders // *Medicines (Basel).* 2019. Vol. 6. № 3. P. 85.

Поступила в редакцию 04.06.2020

После доработки 14.07.2020

Принята к публикации 25.07.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1150–1157

A. N. Bogdanov^{1,2}, S. V. Voloshin^{2,3,4}, V. V. Tyrenko², A. S. Polyakov²

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Saint-Petersburg State University, 7–9 University emb., St. Petersburg 199034;

² S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Acad. Lebedev str., St. Petersburg 194044,

e-mail: doctorpolyakov@gmail.com; ³ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,

16 str. 2nd Soviet, St. Petersburg 191024; ⁴ I. I. Mechnikov North-West State Medical University,

41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

Anemic syndrome is common in 1/3 of the population, including iron deficiency anemia — in 1,5 billion people. Geriatric patients are one of the main risk group for anemia. Iron deficiency and iron deficiency anemia lead to a decrease in quality of life, an increase in morbidity and mortality, what requires timely diagnosis and treatment. The diagnostic algorithm includes the analysis of iron metabolism, inflammation markers and instrumental tests to verify the cause of anemia. Modern oral and parenteral iron preparations are used for treatment under control of blood indexes and iron metabolism parameters.

Key words: anemia, iron deficiency anemia, frequency in a population, elderly patients, iron metabolism, diagnosis, treatment

А. К. Иорданишвили^{1,2}**БИОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИИ:
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

¹ Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы, 199106, Санкт-Петербург, Большой пр., 74; ² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: professoraki@mail.ru

Увеличение доли пожилых и старых людей в структуре населения является особенностью настоящего времени, которая охватывает практически весь мир. Постарение населения изменило область задач врачей разных специальностей, в том числе стоматологов, делая повышение качества оказания стоматологической помощи и жизни людей старших возрастных групп наиболее приоритетными. Важной в поддержании здоровья людей старших возрастных групп является биорегуляция, которая представляет сложный комплекс межклеточных взаимодействий, направленный на поддержание гомеостаза и отвечающий за течение таких важных физиологических процессов, как дифференцировка и деление клеток, регенерация тканей, старение организма, обмен и воспроизведение генетической информации и многое другое. Биорегулирующая терапия направлена на ликвидацию нарушений гомеостаза для нормализации функций поврежденных клеток, тканей и органов. Цель работы — исследовать основные направления использования, достижения и перспективы биорегулирующей терапии в области геронтостоматологии. Представлены основные результаты применения биорегулирующей терапии в геронтостоматологии при лечении заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта, височно-нижнечелюстного сустава, одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и очагов стоматогенной хронической инфекции, а также перспективы их дальнейшего применения.

Ключевые слова: геронтостоматология, лица пожилого и старческого возраста, пептидные биорегуляторы, биорегулирующая терапия, пародонт, слизистая оболочка полости рта, височно-нижнечелюстной сустав, слюнные железы, жевательный аппарат

Создание в 1983 г. Международной ассоциации по геронтологии (IAG) положило начало развитию геронтостоматологии как самостоятельного научного направления [1, 2, 79]. Деятельность Международной ассоциации по геронтологии способствовала тому, что термин «геронтостоматология» прочно вошел в научный тезаурус, стал использоваться учеными и клиницистами всей пла-

неты, а наука о стоматологическом лечении и реабилитации людей пожилого и старческого возраста была выделена в отдельную дисциплину [15, 30, 31, 78].

В связи с увеличением доли пожилых людей в большинстве развитых стран мира в настоящее время постоянно увеличивается также их число среди пациентов стоматологической практики [12, 39, 58, 59, 77].

Важной в поддержании здоровья пожилых и старых людей является биорегуляция, которая представляет сложный комплекс межклеточных взаимодействий, направленный на поддержание гомеостаза и отвечающий за течение таких важных физиологических процессов, как дифференцировка и деление клеток, регенерация тканей, старение организма, обмен и воспроизведение генетической информации и многое другое [36, 71]. Задачей биорегулирующей терапии является ликвидация нарушений гомеостаза для нормализации функций поврежденных клеток, тканей и органов [72].

Важная роль в биорегулирующей терапии принадлежит новому классу биологически активных веществ полипептидной природы, выделенных из разных органов и тканей. Эти клеточные медиаторы получили название пептидные регуляторы (ранее цитомедины), а их открытие считается одним из крупных достижений мировой медицины [47].

Цель работы — представить основные направления использования, достижения и перспективы биорегулирующей терапии в области геронтостоматологии.

Материалы и методы

На основании изучения научных работ, посвященных биорегулирующей терапии в геронтостоматологии, представить основные направления применения биорегулирующей терапии в комплекс-

ном лечении стоматологических заболеваний у людей пожилого и старческого возраста, а также рассмотреть перспективы их использования.

Результаты и обсуждение

Анализ работ по применению биорегулирующей терапии в геронтостоматологии показал, что она чаще всего используется в комплексном лечении острого одонтогенного периостита и остеомиелита челюсти, в том числе осложненных окошечными абсцессами и флегмонами, хронического генерализованного пародонтита, дисфункции и артроза височно-нижнечелюстного сустава, заболеваний слизистой оболочки полости рта, слюнных желез, а также при хирургическом устранении хронической стоматогенной очаговой инфекции.

У людей пожилого и старческого возраста в комплексном лечении острой одонтогенной инфекции (острый одонтогенный периостит и остеомиелит челюсти, в том числе осложненные абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области и шеи) в качестве биорегулирующей терапии применяют пептидные биорегуляторы «Тимоген», «Тималин» и «Эпиталамин». Использование биорегулирующей терапии при острой одонтогенной инфекции в геронтостоматологии способствует восстановлению нарушенной иммунной реактивности организма путем регуляции количества и соотношения *T*- и *B*-лимфоцитов и их субпопуляций, стимуляции реакций клеточного иммунитета, усилению фагоцитоза, стимуляции процессов регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшению течения процессов клеточного метаболизма. Это на фоне коморбидной патологии, свойственной лицам пожилого и старческого возраста, сокращало сроки клинического выздоровления при острых одонтогенных периостите и остеомиелите на 1–3 сут, а также сроки стационарного лечения при челюстно-лицевых абсцессах и флегмонах на 3–5 сут [23, 37, 48, 50, 53, 65]. Использование Тимогена у пожилых и старых людей при острой одонтогенной инфекции было эффективно при его внутримышечном введении по 100 мкг 1 раз/сут, на курс — 300–1000 мкг в зависимости от тяжести течения острого одонтогенного воспалительного процесса и коморбидности [54, 66, 74]. Максимальный эффект применения Тималина в комплексном лечении острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у лиц старших возрастных групп отмечен при его внутримышечном ежедневном вве-

дении по 20 мг в течение 5 сут (на курс — 100 мг) [64, 73]. Использование Эпиталамина у пожилых и старых людей при острых одонтогенных воспалительных заболеваниях было эффективно в дозировке 10 мг в течение 6 сут, а при сопутствующем сахарном диабете 2-го типа — по 10 мг в течение 10 сут [29].

Хорошо исследованы эффекты применения биорегулирующей терапии в пародонтологии, главным образом в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Учитывая теории возникновения и прогрессирования последнего, роль пародонтопатогенов, а также нарушений гемомикроциркуляции и защитных механизмов тканей пародонта при коморбидности [3, 18, 25, 68], эффективным в комплексном лечении ХГП различной степени тяжести у людей пожилого возраста оказалось использование пептидных биорегуляторов, которые использовали для коррекции иммунных нарушений, а также нормализации тканей пародонта, его гемомикроциркуляторного русла и регенераторных способностей [9, 33, 35, 63]. Для биорегулирующей терапии в комплексном лечении ХГП, кроме Тимогена и Тималина, применявшихся при острых одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, использовали пептидные биорегуляторы «Вилон» и «Эпиталамин». Клинические наблюдения показали, что Тимоген может быть рекомендован к использованию при легкой и средней степени тяжести течения ХГП путем введения под слизистую оболочку десны в дозе 1–2 мл ежедневно или через день, на курс — 5–10 инъекций. Эпиталамин, учитывая, что он оказывал более выраженное лечебное действие на состояние сосудов и тканей пародонта, чем Тимоген, действие которого в большей степени обусловлено иммуномодулирующими свойствами, использовали у людей старших возрастных групп, страдающих ХГП средней и тяжелой степени тяжести. Эпиталамин рекомендуется разводить в 1 мл 0,5% раствора новокаина или стерильного 0,9% раствора хлорида натрия и применять в виде инъекций в десну в дозе 10–30 мг ежедневно или через день, на курс — 5–10 инъекций. Продолжительность применения Тимогена и Эпиталамина зависела от тяжести течения ХГП [34]. Также эффективным оказалось включение пептидного биорегулятора «Вилона» в комплексное лечение ХГП у пациентов пожилого и старческого возраста, который вводили в виде инъекций субмукозно ежедневно в дозе 10 мкг в течение 5 сут. Применение Вилона в комплекс-

ном лечении ХГП способствовало устранению дисфункции и оптимизации процессов регенерации в тканях пародонта [8].

На основании изучения возрастных особенностей структуры, функционирования, а также течения патологического процесса в слизистой оболочке полости рта (СОПР) и губ, а также в коже лица, были разработаны методы оптимизации лечения их травматических поражений и дерматоза лица путем применения в геронтостоматологической практике пептидных биорегуляторов. Для лечения острых и хронических травматических повреждений у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией в качестве биорегулирующей терапии использовали с выраженным клиническим эффектом лечебно-профилактический гель для полости рта «Vivax dent» (Санкт-Петербург, Россия), содержащий пептиды тимуса, сосудов, а также хрящевой и костной ткани. Он оптимизировал процессы регенерации и позволил, при двукратном использовании этого крема в течение суток, сократить сроки регенерации СОПР и губ при острой травме в 0,8 раза, а при хронической травме — в среднем в 0,9 раза по сравнению с общепринятыми ранозаживляющими средствами для местного применения [67]. По аналогичной методике эффективным оказалось применение пептидной биорегулирующей терапии путем использования лечебно-профилактического геля для полости рта «Vivax dent» при парестетических явлениях и сухости в полости рта, в том числе обусловленных использованием зубопротезных конструкций [24, 28, 75, 76].

Пептидная биорегуляция оказалась эффективной в комплексном лечении людей пожилого и старческого возраста, страдающих химио- и радиомукозитами. Использование пептидного регулятора «Везуген» по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 30-дневного курса позволяло за счет оптимизации микрогематоциркуляции крови в тканях полости рта существенно улучшить состояние СОПР и языка при указанной патологии, а также купировать явления радио- и химиомукозита, что подтверждено данными клинических наблюдений, а также объективных методов исследования тактильной и вкусовой чувствительности СОПР и языка, а также мукозального иммунитета [41, 42, 44, 80].

При лечении травматических повреждений кожи, а также хронической экземы, пиодермита, химических травм кожи лица, в качестве био-

регулирующей терапии этой патологии, лечебный эффект оказывает 0,05 % крем для наружного применения «Тимоген» за счет регулирующего влияния на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность в месте его применения. Это способствует стимулированию процессов регенерации в случае их угнетения (особенно при длительном системном применении глюкокортикоидных средств), а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма путем воздействия на глутаминовые метаболические рецепторы. Крем для наружного применения «Тимоген» обычно применяют курсом до 20 сут, который наносят тонким слоем на пораженное место 1–2 раза в сут (утром и вечером), не закрывая пораженное место повязкой [22, 28].

Пептидная биорегулирующая терапия нашла применение в саливалографии при лечении воспалительных, реактивно-дистрофических заболеваний слюнных желез (сиалоаденит, сиалоз), а также при слюннокаменной болезни у людей пожилого и старческого возраста [40, 45, 46].

Впервые разработана методика профилактики рецидивирования слюннокаменной болезни с использованием пептидного регулятора «Везуген» и биокорректора питания «Йод-элам», которые рекомендовано принимать курсами 2 раза в год в течение 30 сут, что позволяет уменьшить вязкость слюны на фоне повышения саливации у лиц старших возрастных групп [16].

Использование в комплексном лечении пептидного регулятора «Везуген» по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 30-дневного курса у пожилых и старых людей, страдающих обострившимся хроническим сиалоаденитом, лучевой и медикаментозной сиалоаденопатией, а также реактивно-дистрофическими заболеваниями слюнных желез, позволяло на фоне повышения количества и уменьшения вязкости слюны улучшить клиническое течение указанной патологии путем сокращения продолжительности периода обострения, а также улучшения психоэмоциональной сферы пациентов за счет уменьшения явлений сухости полости рта [17, 45, 46, 52].

Учитывая иммуномодулирующее действие биорегулирующей терапии и её благотворное влияние на систему гемостаза, очевидна эффективность применения пептидных биорегуляторов при злокачественных новообразованиях челюстно-лицевой области. Они нашли применение в онкостоматологии как в предоперационном периоде, а также при химио- или лучевой терапии, что явилось важным

фактором профилактики у таких пациентов тяжелейшего вторичного иммунодефицита и выраженного ДВС-синдрома [6, 10, 32, 43]. Был изучен опыт применения пептидной биорегуляции с использованием Тимогена, Тималина и Вилона при комбинированном лечении онкостоматологических пациентов со злокачественными опухолями мягких тканей и костей лицевого скелета. Пациентам с данной патологией проводили комбинированное лечение — предоперационную лучевую терапию и хирургическое удаление опухоли с санацией лимфоузлов по показаниям. Положительный лечебный эффект от использования биорегулирующей терапии был получен у всех пациентов без исключения, страдающих злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, у которых диагноз был подтвержден морфологически [37, 43]. После иммунокоррекции у онкостоматологических больных заметно уменьшились признаки иммунодефицита, хотя после хирургического вмешательства вновь выявляли лейкоцитоз, лимфопению, снижение числа *T*- и *B*-лимфоцитов. В то же время, заживление ран у лиц с предоперационной иммунокоррекцией Тималином протекало без осложнений, а при обычной предоперационной подготовке у 8,5% больных наблюдали кровотечение, некроз, нагноение раны или расхождение ее краев. Кроме этого, у всех пациентов, получавших биорегулирующую терапию, по сравнению с контрольной группой, отмечено уменьшение размеров опухоли и болевого синдрома, восстановление аппетита, прибавка в массе тела, а также устойчивое увеличение доли клеток *CD3* и *CD4*. Причем такая динамика сохранялась спустя 12–24 мес у всех наблюдаемых пациентов, получавших на фоне биорегулирующей терапии комбинированное лечение [10, 27]. Наилучший клинический эффект наблюдали при использовании пептидного биорегулятора «Вилон» у онкостоматологических больных с раком нижней губы и кожи лица [37, 70].

Результаты экспериментальных исследований по изучению возрастных особенностей репаративного остеогенеза челюстей [38, 61, 69], выявившие замедление с возрастом процессов репаративной регенерации костной ткани и образование в месте дефекта регенератов с большим содержанием соединительной и хрящевой тканей, наряду с ретикулофиброзной и пластинчатой костной тканью, позволили обосновать целесообразность биорегулирующей терапии для оптимизации репаративного остеогенеза при хирургических вмешательствах на челюстях и костях лицевого скелета у лиц пожи-

лого и старческого возраста, включая сопровождением операции по установке дентальных и (или) скуловых имплантатов. Для этого были разработаны методики пептидной биорегуляции репаративного остеогенеза в стоматологии с использованием пептидных биорегуляторов «Везуген», «Эндолутен», «Пинеалон», «Венфорт» [28]. При этом показано, что для эффективного использования пептидной биорегуляции репаративного остеогенеза у лиц пожилого и старческого возраста необходимо назначать пептидные биорегуляторы за 30 дней до хирургического вмешательства и продолжать в течение 1 мес после его завершения [21], что было подтверждено при проведении клинико-лучевых исследований [22].

С помощью пептидной регуляции удалось повысить эффективность хирургического лечения хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции у людей старших возрастных групп, сократив на 30% сроки замещения дефектов полноценной костной тканью [23]. В настоящее время доказано, что использование пептидной биорегулирующей терапии при хирургических вмешательствах на челюсти, а также в процессе лечения травм костей лицевого скелета у лиц старших возрастных групп позволяет оптимизировать течение регенерации костной ткани в послеоперационном дефекте челюсти и уменьшить на этапе ремоделирования тканевого регенерата содержание в нем хрящевой и рыхлой волокнистой соединительной ткани, по сравнению с заживлением костной раны под кровяным сгустком, на 11,5% на 60-е сутки и на 15,3% — на 120-е сутки, по данным современных методов лучевого исследования [13, 55, 57]. Так, например, применение пептидного биорегулятора «Карталакс» у пожилых и старых пациентов за 30 сут до хирургического лечения и в течение 30 сут после хирургического лечения хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции обеспечивало оптимизацию репаративной регенерации костной ткани в области послеоперационного дефекта челюсти. Это позволило рекомендовать использование биорегулирующей терапии по предложенной схеме в комплексном лечении хронических периодонтита, пародонтита, одонтогенных кист и травм костей лицевого скелета у лиц старших возрастных групп [14]. Пептидная биорегуляция репаративного остеогенеза при лечении лиц пожилого и старческого возраста стала реальностью и предполагает перспективное будущее, особенно в области стоматологической имплантологии [7, 26, 48, 49, 51, 81].

С успехом биорегулирующая терапия используется в геронтостоматологической практике при лечении дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Доказана эффективность использования при указанной патологии пептидного биорегулятора хрящевой и костной тканей «Сигумир» [4, 56, 60, 62]. Применение этого пептидного биорегулятора ускоряло купирование клинических проявлений заболевания, главным образом артралгии, а также способствовало профилактике рецидива патологии височно-нижнечелюстного сустава при наблюдении за пациентами в отдаленные сроки. В последующем пептидный биорегулятор «Сигумир» нашел широкое применение при лечении как дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, так и височно-нижнечелюстного артроза, в том числе на фоне психосоматической патологии у лиц старших возрастных групп [5, 11, 19, 20].

Заключение

Анализ специальной литературы в области лечения основных стоматологических заболеваний у людей пожилого и старческого возраста показывает широкое применение биорегулирующей терапии в комплексной терапии заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта, височно-нижнечелюстного сустава, острой и хронической стоматогенной очаговой инфекции. В сохранении стоматологического здоровья лиц пожилого и старческого возраста биорегулирующая терапия незаменима, так как при выраженной коморбидности у таких людей ее использование в комплексной терапии способствует ликвидации нарушений гомеостаза, в том числе нормализации функций поврежденных клеток, тканей и органов, и направлена на оптимизацию иммунных реакций, клеточного, гуморального иммунитета, неспецифической резистентности организма, а также регенерации тканей, обмена веществ, воспроизведение генетической информации и др. Таким образом, пептидная биорегуляция в геронтостоматологии стала реальностью и предполагает перспективное будущее, особенно в стоматологической имплантологии, артрологии, саливалогии, пародонтологии, онкостоматологии, а также при лечении основных заболеваний органов и тканей жевательного аппарата.

Литература

1. Алимский А.В. Геронтостоматология (эпидемиологические, социальные и организационные аспекты). М.: Мед. книга, 2012.
2. Арьева Г.Т., Арьев А.Л. Геронтостоматология — активная реальность // Клини. геронтол. 2008. № 14. С. 3–8.
3. Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат, 2016.
4. Бабич В.В. Определение адаптационных возможностей организма у людей пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2014.
5. Бабич В.В., Иорданишвили А.К., Окунев М.А., Удальцова Н.А. Организация диагностики и лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава с учетом адаптационных возможностей организма. СПб.: Нордмедиздат, 2016.
6. Богдасьева Н.И. Особенности оказания стоматологической помощи пожилым пациентам с учетом их медико-социального и психического статуса в условиях Новгородской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.
7. Ботабаев Б.К. Комплексная реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2010.
8. Боярова С.К. Особенности течения и совершенствование метода лечения хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2006.
9. Боярова С.К., Мадай Д.Ю. Опыт применения вилона в комплексном лечении пародонтита у лиц пожилого и старческого возраста // Стоматол. вестн. 2006. № 3. С. 22.
10. Выходцева Ж.В. Состояние иммунитета у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области // Якутский мед. журн. 2010. № 1. С. 39–41.
11. Гайворонский И.В., Сериков А.А., Иорданишвили А.К. и др. Височно-нижнечелюстной сустав: морфология и клиника дисфункции. СПб.: Нордмедиздат, 2013.
12. Гериатрия: Рук. для врачей / Под ред. проф. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
13. Гук В.А. Особенности клинического течения и лечения переломов нижней челюсти у пациентов пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.
14. Гук А.С., Гук В.А., Иорданишвили А.К., Рыжак Г.А. Клиника и лечение переломов нижней челюсти у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011.
15. Дмитриева В.Ф. Пациенты старших возрастных групп на приеме у стоматолога // В сб.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 26–29.
16. Жмудь М.В. Клиническое течение и лечение слюннокаменной болезни у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2015.
17. Заборовский К.А., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 3. С. 47–54.
18. Иорданишвили А.К., Рыжак Г.А., Солдатов С.В., Солдатова Л.Н. Лечение пародонтита в пожилом и старческом возрасте. СПб.: Нордмедиздат, 2011.
19. Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Рыжак Г.А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011.
20. Иорданишвили А.К., Удальцова Н.А., Самсонов В.В. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторно-поликлинических учреждениях. СПб.: Нордмедиздат, 2012.
21. Иорданишвили А.К., Слугина А.Г., Сериков А.А. и др. Пептидная биорегуляция репаративного остеогенеза и остеоинтеграции: миф, реальность или перспективное будущее // Рос. вестн. дентальной имплантол. 2015. № 1 (31). С. 25–30.
22. Иорданишвили А.К. Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата: Учеб. пособие. СПб.: Человек, 2015.
23. Иорданишвили А.К. Геронтостоматология: Учеб. пособие. СПб.: Человек, 2015.

24. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Бобынцев И.И. Психофизиологический статус лиц пожилого и старческого возраста, страдающих синдромом «сухого рта» // Курский научн.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2016. № 4. С. 18–27.
25. Иорданишвили А.К., Мороз П.В. Эндодонтопародонтальные поражения у взрослых // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2017. № 1 (57). С. 24–27.
26. Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Ким А.Л. Мини-имплантаты в стоматологии. СПб.: Человек, 2018.
27. Иорданишвили А.К., Идрис А.Я. Комплаенс и здоровье: социальный аспект проблемы // Экология и развитие общества. 2019. № 3 (30). С. 59–60.
28. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология: Рук. для врачей. СПб.: Человек, 2019.
29. Кибардина М.В. Экспериментально-клиническое исследование эффективности эпиталамина для коррекции функций иммунной системы у лиц пожилого и старческого возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2001.
30. Комаров Ф.И., Анисимов В.Н., Лихницкая И.И. Геронтология и гериатрия в России: состояние и перспективы // Клини. геронтол. 1996. № 4. С. 3–8.
31. Комаров Ф.И., Иорданишвили А.К. Новые направления в развитии современной геронтологии и гериатрии // В сб.: Мед. пробл. пожилых. Йошкар-Ола, 2015. С. 46–49.
32. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей // Экология и развитие общества. 2016. № 1 (16). С. 51–54.
33. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта // Пародонтология. 2017. № 2. С. 13–15.
34. Краснянский Г.А. Применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении пародонтита у лиц пожилого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2004.
35. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. и др. Применение тималина для лечения больных пародонтитом // Стоматология. 1985. № 1. С. 20–22.
36. Кузник Б.И. Пептидные биорегуляторы. М.: Вузовская книга, 2004.
37. Кузник Б.И. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. М.: Наука, 2008.
38. Курилов И.Н. Возрастные особенности репаративного процесса в коже и костной ткани: Автореф. докт. мед. наук. СПб., 2010.
39. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // *Consilium medicum*. 2005. № 7/12. С. 5–6.
40. Лобейко В.В. Возрастные особенности патологии слюнных желёз // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. 2014. Т. 28, № 24 (195). С. 254–260.
41. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Характеристика диагностических и лечебных мероприятий среди взрослых людей разного возраста, страдающих заболеваниями слюнных желёз // Курский научн.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 1. С. 81–84.
42. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Лучевые сиалоаденопатии у пожилых и старых людей и их лечение // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2014. № 1 (45). С. 75–79.
43. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Батманов М.И., Морозов М.А. Опухоли слюнных желёз у взрослых людей разных возрастных групп // Институт стоматологии. 2014. № 1 (62). С. 81–83.
44. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей // Кубанский науч. мед. вестн. 2015. № 1 (150). С. 74–79.
45. Лобейко В.В., Рыжак Г.А., Дьяконов М.М., Иорданишвили А.К. Реактивно-дистрофические заболевания слюнных желёз у людей пожилого и старческого возраста // Кубанский науч. мед. вестн. 2015. № 1 (150). С. 69–74.
46. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Заборовский К.А. Лечение заболеваний слюнных желёз у пациентов старших возрастных групп // Рос. стоматол. журн. 2017. Т. 21. № 1. С. 21–25.
47. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996.
48. Музыкин М.И. Лечение одонтогенного периостита челюстей у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2013.
49. Музыкин М.И., Иорданишвили А.К., Балин Д.В., Лапина Н.В. Оценка выживаемости скуловых и дентальных имплантатов // Кубанский науч. мед. вестн. 2016. № 4. С. 90–94.
50. Оковитый С.В., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Совершенствование комплексного лечения острого одонтогенного периостита челюстей у людей старших возрастных групп // Стоматология. 2012. Т. 91. № 6. С. 63–66.
51. Парфенов С.А. Возрастные особенности клинкопсихофизиологического статуса у пациентов с дентальной имплантацией: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2015.
52. Пинелис И.С., Скурлатов А.Г. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных сиалоаденитом // Стоматология. 1997. Т. 76. № 1. С. 32–33.
53. Пинелис И.С., Векслер Н.Д., Кершенгольц Б.М. Эпиталамин в комплексе лечения больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области // Забайкальский мед. вестн. 2001. № 3. С. 15–17.
54. Пинелис Ю.И. Эффективность применения вилонана у больных с флегмонами челюстно-лицевой области // Цитокины и воспаление. 2007. № 2. С. 51–54.
55. Робустова Т.Г., Каргалова И.И., Пинелис И.С. Иммунологический статус больных с переломами нижней челюсти // Стоматология. 1987. № 6. С. 24–26.
56. Самсонов В.В. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста в амбулаторно-поликлинических учреждениях: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2012.
57. Самсонов В.В., Иорданишвили А.К. Возрастные особенности переломов нижней челюсти // Экология и развитие общества. 2012. № 4 (6). С. 88–90.
58. Самсонов В.В., Иорданишвили А.К. Характеристика утраты зубов у людей различных возрастных групп // Экология и развитие общества. 2012. № 3 (5). С. 73–74.
59. Самсонов В.В., Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н. Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 540–543.
60. Сериков А.А. Анатомические предпосылки возникновения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в различные возрастные периоды у взрослого человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2013.
61. Слугина А.Г., Иорданишвили А.К., Сериков А.А. и др. Оптимизация репаративного остеогенеза челюстей при старении (доклиническое исследование) // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 128–133.
62. Солдатова Л.Н. Возрастные особенности патологии височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц и их лечение: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.
63. Солдатов С.В. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.
64. Соловьев М.М., Алехова Т.М., Гринцевич И.И. и др. Применение тималина при лечении тяжелых форм воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Стоматология. 1984. № 3. С. 17–22.
65. Соловьев М.М., Большаков О.П., Галецкий Д.В. Гнойно-воспалительные заболевания головы и шеи. Этиология, патогенез, клиника, лечение. М.: Умный доктор, 2016.

66. Сулиев Т.К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. М.: Медпресс, 2001.
67. Ткаченко Т.Б. Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта и губ: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2009.
68. Тытюк С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат, 2016.
69. Усиков Д.В., Иорданишвили А.К., Балин Д.В., Шенгелия Е.В. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации костной ткани челюстей. СПб.: Нордмедиздат, 2014.
70. Филиппова Е.В. Лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2013.
71. Хавинсон В.Х. Молекулярные основы пептидергической регуляции старения. СПб.: Наука, 2015.
72. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2014. С. 271.
73. Шимченко П.Я., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Применение препарата тимуса тималина у больных с гнойно-воспалительными процессами при аллергическом анамнезе // Стоматология. 1982. № 2. С. 35–36.
74. Bailey J., Chang J. Antibiotics for acute maxillary sinusitis // Amer. Family Physic. 2009. Vol. 79. № 9. P. 757–759.
75. Campisi J., Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population // J. Oral. Pathol. Med. 2001. Vol. 30. № 1. P. 22–28.
76. Canaan T.J., Meehan S.C. Variations of structure and appearance of the oral mucosa // Dent. Clin. North. Amer. 2005. Vol. 49. № 1. P. 1–14.
77. Fragiskos D. Oral surgery. New York, 2007.
78. Gandolfo S., Scully C., Carrozzo M. Oral medicine. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone, 2006.
79. Hayflick L. New approaches to old age // Nature. 2000. Vol. 403. P. 365.
80. Macleod I., Crighton A. Practical oral medicine. London—Chicago: Quintessence Publishing, 2006.
81. Skinner H.C.W. Minerals and human health // Notes Mineral. 2000. Vol. 2. P. 383–412.

Поступила в редакцию 31.07.2020

После доработки 19.08.2020

Принята к публикации 07.09.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1158–1164

A. K. Iordanishvili^{1,2}

BIOREGULATORY THERAPY IN GERONTOSTOMATOLOGY: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

¹ International Academy of Sciences of Ecology, Human Safety and Nature, 74 Bolshoi pr., St. Petersburg 199106;

² S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 str. Acad. Lebedev, St. Petersburg 194044, e-mail: professoraki@mail.ru

The increase in the proportion of elderly and old people in the structure of the population is a feature of the present time, which covers almost the entire world. The aging of the population has changed the scope of tasks of doctors of various specialties, including dentists, making improving the quality of dental care and the life of older people a top priority. Bioregulation is important in maintaining the health of people of older age groups, which is a multiple complex of intercellular interactions aimed at maintaining homeostasis and responsible for the course of such important physiological processes as cell differentiation and division, tissue regeneration, aging of the body, exchange and reproduction of genetic information, and much other. Bioregulatory therapy is aimed at eliminating homeostasis disorders in order to normalize the functions of damaged cells, tissues and organs. The purpose of this work is to investigate the main directions of use, achievements and prospects of bioregulatory therapy in the field of gerontostomatology. The main results of the use of bioregulatory therapy in gerontostomatology in the treatment of periodontal diseases, oral mucosa, temporomandibular joint, odontogenic purulent-inflammatory diseases and foci of stomatogenic chronic infection, as well as the prospects for their further use are presented.

Key words: *gerontostomatology, elderly and senile persons, peptide bioregulators, bioregulatory therapy, periodontium, oral mucosa, temporomandibular joint, salivary glands, chewing apparatus*

В. М. Мерабишвили¹, Э. Н. Мерабишвили²

ДОСТОВЕРНОСТЬ УЧЕТА И ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ (С43) С УЧЕТОМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: MVM@niioncologii.ru; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей достоверности учета и эффективности лечения больных на популяционном уровне с привлечением надежных аналитических показателей выживаемости, исчисленных по международным стандартам, с учетом гистологической структуры опухолей и стадии заболевания. Для проведения любых исследовательских разработок мы, в первую очередь, должны убедиться в надежности отобранного для исследования материала. Среди шести основных наиболее надежных критериев оценки деятельности онкологической службы, таких как заболеваемость, смертность, уровень морфологической верификации опухолей, важнейшее значение имеют такие показатели, как индекс достоверности учета, годовичная летальность и выживаемость больных злокачественными новообразованиями. Цель работы — определить уровень достоверности учета больных меланомой кожи (С43) и ее динамику с 1995 по 2018 г. по России в целом и по ряду административных территорий. Исчислить пятилетнюю выживаемость в СЗФО РФ с учетом гистологической структуры опухолей и стадии заболевания. Материалом для исследования являются статистические сборники, в том числе авторские, база данных ракового регистра СЗФО РФ. Используются стандартные методы статистического анализа. Важно отметить, что по всем административным территориям, чьи базы данных Популяционного ракового регистра были привлечены для расчета пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости, уровень показателей выживаемости больных злокачественной меланомой кожи существенно ниже среднеевропейских (Eurocare-4). Таким образом, проведенное исследование выявило существенное улучшение учета больных злокачественной меланомой кожи. Вместе с тем, сохраняется относительно низкий уровень расчетных показателей пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественной меланомой кожи.

Ключевые слова: злокачественная меланома кожи, индекс достоверности учета, выживаемость, Россия, гистологическая структура, стадии заболевания, Северо-Западный федеральный округ РФ

Рассмотрим последовательно комплекс аналитических показателей, объективно отражающий реальное состояние онкологической службы России. Расчеты выживаемости осуществлены нами на основе вновь созданного Популяционного ракового регистра (ПРР) на уровне федерального округа.

Достоверность учета больных злокачественной меланомой кожи

Наиболее надежной оценкой эффективности противораковой борьбы являются показатели выживаемости онкологических больных при условии организации работы ПРР по международному стандарту. Предварительно необходимо оценить качество и достоверность учета больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Достоверность учета оценивают расчетом индекса достоверности учета (ИДУ) — отношением числа умерших к заболевшим. В среднем по России и СЗФО РФ его величина в настоящее время составляет для злокачественной меланомы кожи (ЗМК) 0,33. Естественно, динамика ИДУ по России более устойчивая, чем в СЗФО РФ (рис. 1), хотя четко проявляется положительная тенденция — снижение величины ИДУ, следовательно, увеличение достоверности учета больных ЗМК.

ИДУ у больных ЗМК относится к группе ЗНО с низким уровнем летальности (ИДУ < 0,5). С 1995 по 2018 г. ее величина (на оба пола) снизилась в России с 0,4 до 0,33. Вместе с тем, необходимо обратить внимание, что у мужского населения в 1995 г. его величина составляла 0,79, то есть относилась к группе ЗНО с высоким уровнем летальности, а в 2018 г. составляла уже 0,38. Эти же тенденции характерны для женского насе-

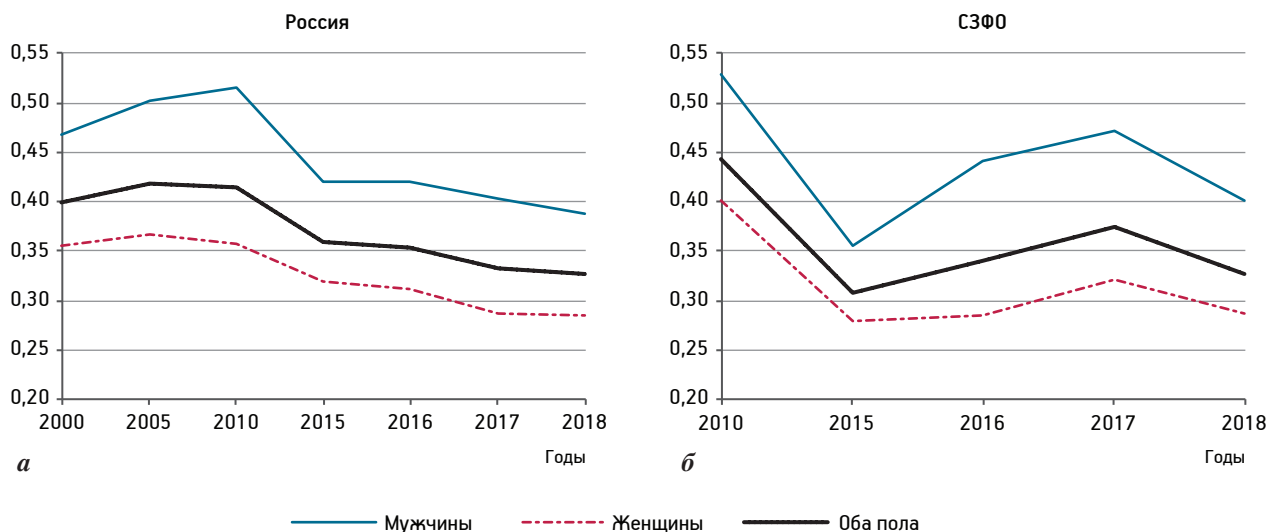


Рис. 1. Индекс достоверности учета больных злокачественной меланомой кожи (С43) в России и СЗФО РФ [2–8] по годам

Таблица 1

Ранговое распределение индекса достоверности учета злокачественной меланомой кожи по некоторым административным территориям России (оба пола), 2018 г. [8]

Республика Карачаево-Черкессия	1,16	Республика Коми	0,31
Севастополь	0,74	Ивановская обл.	0,31
Астраханская обл.	0,54	Мурманская обл.	0,31
Ульяновская обл.	0,53	Республика Карелия	0,30
Республика Чечня	0,50		
		Волгоградская обл.	0,29
Республика Татарстан	0,46	Белгородская обл.	0,28
		Калужская обл.	0,28
Новосибирская обл.	0,41		
Москва	0,40	Алтайский край	0,28
		Челябинская обл.	0,27
Ленинградская обл.	0,37		
		Архангельская обл. (без Ненецкого автон. округа)	0,27
Калининградская обл.	0,36		
Иркутская обл.	0,36	Самарская обл.	0,27
Ростовская обл.	0,35		
		Краснодарский край	0,23
Санкт-Петербург	0,35	Республика Марий Эл	0,23
Вологодская обл.	0,35		
		Нижегородская обл.	0,23
Россия	0,33		
Северо-Западный ФО	0,33	Новгородская обл.	0,20
Хабаровский край	0,32	Псковская обл.	0,19

ления — величина ИДУ уменьшилась с 1995 по 2018 г. с 0,47 до 0,29.

В табл. 1 представлено ранговое распределение ИДУ у больных ЗМК по административным территориям России в 2018 г. Максимальные показатели исчислены для Карачаево-Черкессии — 1,16 (число умерших превысило число первично учтенных больных), Севастополя — 0,74, Астраханской и Ульяновской обл. — 0,54 и 0,53 соответственно. На большинстве территорий его величина меньше 0,4. На трех территориях не зарегистрировано ни одного случая смерти от ЗМК [8].

Выживаемость больных злокачественной меланомой кожи

Наиболее надежным показателем оценки эффективности организации онкологической помощи населению является расчет показателей наблюдаемой и относительной одно- и пятилетней выживаемости больных при условии соблюдения международного стандарта ведения базы данных (БД) ПРР и методологии расчета показателей [1, 10–12, 15–18].

Увеличение показателя выживаемости концентрирует весь комплекс противораковых мер — от ранней диагностики, адекватного лечения и до реабилитационных мероприятий. Он не терпит суеты. Надежные данные о состоянии онкологической помощи появляются не ранее чем через 2–3 года (однолетняя выживаемость) и через 7–8 лет

(пятилетняя выживаемость). Попытки ускорить оценку работы онкологической службы приводят только к недоверию к таким расчетам данных государственной отчетности, как *одногодичная летальность* и *удельный вес ранних стадий*. С 2000 по 2017 г. однолетняя наблюдаемая выживаемость возросла в СЗФО РФ с 80,3 до 85,5 % (или на 6,9 %), относительная — с 82,8 до 90,2 % (или на 8,9 %). Пятилетняя выживаемость возросла: наблюдаемая — с 53,6 до 55,4 % (или на 3,3 %), относительная — с 63 до 68,8 % (или на 9,2 %). Пятилетняя выживаемость мужчин достоверно ниже, чем женщин, — 43 и 62,1 % соответственно, что может быть связано и со спецификой локализационного размещения меланомы. У мужчин ЗМК в основном располагается на коже туловища, а у женщин — на нижних конечностях, хотя в последние годы, по материалам БД ПРР Санкт-Петербурга, ЗМК у женщин также чаще стали фиксировать на коже туловища (С43.5), это основная ее локализация (>40 %) [11–14].

Отчетная форма № 35 представляет завышенный уровень удельного веса, выявленной ранней стадии заболевания ЗНО и заниженный — одногодичной летальности.

Только после расчета показателей выживаемости по БД ПРР можно судить о реальном состоянии онкологической службы. Опираясь в оценке противораковой борьбы следует только на показатели, рекомендуемые Международной ассоциацией раковых регистров. Рассмотрим состояние онкологической помощи в России на основе расчетов показателей выживаемости на примере сформированного в 2019 г. территориального ракового регистра СЗФО РФ.

Медиана выживаемости

Медиана выживаемости у больных ЗМК за период 2000–2009 г. возросла на оба пола с 6,1 до 8,2 года. У мужчин она увеличилась с 2000 до 2014 г. — с 2,9 до 3,8, у женщин с 2000 до 2008 г. практически не изменилась.

Может возникнуть вопрос: почему расчеты для мужского населения ограничены 2014 г., а для женского — только 2009 г.? Ответ очевиден. Выживаемость женщин существенно выше, так как они значительно тщательнее контролируют состояние своих кожных покровов, и половина заболевших погибают практически через 10 лет, а мужчины — через 4 года в связи со значительно

большим удельным весом поздних стадий заболеваний [15, 16].

Одно- и пятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость

В табл. 2 и 3, построенных по классическому типу, представлена динамика наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ. Однолетняя наблюдаемая выживаемость возросла (на оба пола) с 2000 по 2018 г. с 79,3 до 84,3 %, мужского населения — с 71,3 до 81,8 %, женского — с 83,5 до 86,2 %. Наблюдаемая пятилетняя выживаемость мужского населения СЗФО РФ возросла с 37,2 до 38,5 %, женского — с 59,2 до 62,2 %. Уровень относительной выживаемости выше однолетней на 2–3 %, пятилетней — на 7–8 %.

В табл. 4 представлена динамика выживаемости больных по детальной локализационной структуре. Для исследования отобраны 19 288 больных ЗМК за период с 2000 по 2018 г., в том числе 3 767 — за период с 2000 по 2004 г. (1-й период), 4 760 — за 2005–2009 гг. (2-й период), 5 380 — за 2010–2014 гг. (3-й период), 5 381 — за последний период 2015–2018 гг. (4-й период).

Установлено увеличение однолетней выживаемости больных с подтвержденным гистологическим заключением с 1-го по 4-й период с 80,9 до 85,4 %, пятилетней — с 1-го по 3-й период с 51,7 до 56,2 %. Наивысший уровень однолетней выживаемости оказался у больных ЗМК верхней конечности — 89,5 % и близкая этой величина у больных ЗМК нижней конечности — 88 %, наименьший уровень однолетней выживаемости отмечен для больных ЗМК губы — 64,3 %, но число этих больных к 4-му периоду составило только 31, за четыре периода наблюдения резко возросло число больных ЗМК туловища — с 1 401 до 2 239 при однолетней выживаемости 86,7 %. В Санкт-Петербурге эта локализация опухолей в общей структуре ЗМК на первом месте [10].

На рис. 2–4 представлена динамика пятилетней выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания и пола с 2000–2004 по 2010–2014 гг. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость возросла на оба пола с 51,7 до 56,2 %. Максимальное увеличение (на 11,6 %) отмечено для I стадии заболевания и составило к 3-му периоду наблюдения 83 %. По II стадии отмечено снижение пятилетней выживаемости на 0,43 %, по III стадии еще больше (–19,6 %). На 21,8 % возросла пятилетняя выживаемость больных

Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43), база данных ПРР СЗФО РФ

		Оба пола																			
Год установления диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших		670	736	721	798	842	844	938	987	993	998	1 047	1 029	1 080	1 082	1 142	1 353	1 296	1 366	1 366	
Медиана, лет		5,4	4,8	5,7	5,3	6,9	5,2	6,5	6,7	6,3	6,7	7,2	6,8	6,2	6						
Период наблюдения	1	79,3	79,8	81,8	80,7	82,7	82,6	83,6	84,4	82,6	84,0	82,9	85,3	85,5	86,9	86,2	85,5	85,3	86,4	84,3	
	2	67,9	67,6	69,5	69,4	71,6	68,7	72,2	71,2	70,9	71,5	70,9	74,2	75,9	76,9	76,1	74,3	69,5	68,8		
	3	60,9	58,6	62,9	62,3	64,3	59,8	63,0	63,9	63,0	63,1	64,7	65,4	68,0	70,4	68,4	65,2	53,6			
	4	55,8	53,6	55,5	54,4	58,7	54,8	57,7	59,0	57,8	59,0	59,0	60,1	62,1	64,8	61,1	51,1				
	5	51,5	48,9	52,4	50,6	54,9	50,5	54,0	55,4	53,5	54,8	55,0	56,1	56,8	58,8	50,2					
		Мужчины																			
Год установления диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших		232	261	238	257	285	287	335	340	329	356	340	355	386	367	376	468	465	492	502	
Медиана, лет		2,7	2,8	3,2	3,6	3,9	3	3,3	3,3	3,9	4,2	3,2	3,7	4,6	4,5	3,9	3,5	2,5			
Период наблюдения	1	71,3	72,9	75,3	74,9	77,1	74,8	74,9	76,3	77,7	82,2	75,0	79,3	80,3	80,2	82,8	81,2	79,1	83,8	81,1	
	2	56,3	58,1	60,4	61,4	61,9	60,1	61,4	60,0	63,9	68,0	58,5	65,7	66,7	65,0	70,1	66,7	59,8	65,7		
	3	47,4	48,1	51,8	54,9	55,2	50,1	51,6	51,4	55,7	56,1	51,1	54,3	58,4	58,8	60,5	56,5	41,8			
	4	43,4	41,0	42,1	47,2	49,2	42,6	46,3	46,2	49,3	51,0	45,8	48,2	53,4	53,7	49,1	42,1				
	5	37,2	36,3	37,9	42,7	44,2	38,2	43,0	43,2	44,0	45,2	40,6	44,0	47,3	46,5	38,5					
		Женщины																			
Год установления диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших		438	475	483	541	557	557	603	647	664	642	707	674	694	715	766	885	831	874	864	
Медиана, лет			6,4	8,5	6,8	9,6	7,4	9,2	9,6	8,7	8,9	8,7	7,9	6,8							
Период наблюдения	1	83,5	83,6	84,9	83,5	85,6	86,6	88,4	88,6	85,0	85,1	86,7	88,5	88,4	90,3	87,9	87,8	88,8	87,9	86,2	
	2	74,1	72,8	74,0	73,4	76,8	73,1	78,2	77,0	74,4	73,5	77,0	78,6	81,2	83,2	79,2	78,5	75,3	70,7		
	3	68,1	64,3	68,3	65,8	69,1	64,8	69,4	70,5	66,7	67,2	71,4	71,2	73,5	76,4	72,4	69,9	60,9			
	4	62,3	60,5	62,1	57,9	63,7	61,0	64,1	65,7	62,0	63,8	65,5	66,2	67,1	70,7	67,3	55,9				
	5	59,2	55,7	59,4	54,4	60,6	56,8	60,1	61,8	58,2	60,4	62,1	62,5	62,3	65,3	60,2					

Таблица 3

Кумулятивная относительная выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43), база данных ПРР СЗФО РФ

		Оба пола																		
Год установления диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		670	736	721	798	842	844	938	987	993	998	1 047	1 029	1 080	1 082	1 142	1 353	1 296	1 366	1 366
Медиана, лет		5,4	4,8	5,7	5,3	6,9	5,2	6,5	6,7	6,3	6,7	7,2	6,8	6,2	6					
Период наблюдения		1	81,9	82,2	84,3	83,5	85,3	86,2	86,8	85,0	86,5	85,3	87,7	87,7	89,1	88,6	87,9	87,6	88,8	86,8
		2	72,2	71,8	73,8	73,9	76,1	76,8	75,2	75,0	75,8	74,8	78,4	79,8	81,0	80,4	78,6	73,3	72,7	
		3	66,8	64,1	68,6	68,3	70,2	69,1	69,2	68,7	68,7	70,0	70,8	73,3	76,1	74,3	70,8	58,0		
		4	63,3	60,4	62,3	61,3	65,9	65,4	65,5	64,7	66,1	65,6	66,7	68,6	72,0	68,2	57,1			
		5	60,4	56,8	60,4	58,7	63,5	63,2	63,0	61,4	63,0	62,7	64,0	64,3	67,1	57,6				
Мужчины																				
Год установления диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		232	261	238	257	285	287	335	340	329	356	340	355	386	367	376	468	465	492	502
Медиана, лет		2,7	2,8	3,2	3,6	3,9	3	3,3	3,3	3,9	4,2	3,2	3,7	4,6	4,5	3,9	3,5	2,5		
Период наблюдения		1	74,4	75,6	78,4	78,3	80,1	77,9	79,1	80,5	85,4	77,8	82,2	83,0	82,7	85,8	84,1	81,9	86,8	83,8
		2	61,0	62,6	65,6	66,8	66,7	66,7	64,5	68,5	73,5	62,8	70,6	71,1	69,1	75,5	71,5	64,0	70,5	
		3	53,8	54,0	58,6	62,3	61,7	58,3	57,1	61,7	62,8	56,8	60,4	64,2	64,5	67,7	62,7	46,3		
		4	51,7	47,8	49,6	55,8	57,1	54,5	53,0	56,7	59,2	52,8	55,5	60,6	60,7	57,2	48,3			
		5	46,3	43,9	46,4	52,6	53,3	52,7	51,1	52,4	54,4	48,3	52,4	55,4	54,2	44,2				
Женщины																				
Год установления диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		438	475	483	541	557	557	603	647	664	642	707	674	694	715	766	885	831	874	864
Медиана, лет			6,4	8,5	6,8	9,6	7,4	9,2	9,6	8,7	8,9	8,7	7,9	6,8						
Период наблюдения		1	85,8	85,8	87,1	86,0	87,9	90,7	90,7	87,2	87,2	88,9	90,6	90,4	92,4	89,9	90,0	90,8	90,0	88,5
		2	78,0	76,7	77,8	77,3	80,9	82,3	80,7	78,3	77,2	80,6	82,3	84,7	87,1	82,9	82,4	78,7	74,0	
		3	73,6	69,5	73,3	71,1	74,6	69,9	75,4	72,1	72,0	76,4	76,2	78,3	82,1	77,6	75,1	65,1		
		4	69,3	67,1	68,3	64,0	70,6	67,3	71,3	68,6	70,0	71,8	72,4	73,1	77,8	73,7	61,8			
		5	67,7	63,5	66,9	61,7	68,9	68,9	69,0	65,8	67,8	69,6	69,9	69,3	73,8	64,6				

Таблица 4

Выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43) в зависимости от локализации в СЗФО РФ по годам, база данных ПРР СЗФО РФ

Локализация	Нозологическая форма	2000–2004 гг.			2005–2009 гг.		2010–2014 гг.		2015–2018 гг.
		выживаемость			выживаемость		выживаемость		выживаемость
		однолетняя	пятилетняя	десятилетняя	однолетняя	пятилетняя	однолетняя	пятилетняя	однолетняя
Губа	С43.0	80,9	51,7	41,4	83,5	53,7	85,4	56,2	85,4
Веко	С43.1	81,0	70,8	50,6	74,3	46,9	70,4	26,9	64,3
Ухо	С43.2	65,0	31,2	18,2	71,4	42,9	83,7	60,7	80,0
Другие части лица	С43.3	78,0	45,9	29,5	82,6	51,2	87,1	48,7	77,8
Голова, шея	С43.4	83,4	58,8	44,9	79,9	56,0	86,5	59,1	88,8
Туловище	С43.5	62,8	31,9	20,3	77,7	44,7	75,5	40,5	82,0
Верхние конечности	С43.6	81,8	51,5	42,1	85,2	53,9	86,6	56,1	86,7
Нижние конечности	С43.7	86,7	57,8	49,9	88,6	59,7	89,0	63,8	89,5
Выходящая за пределы	С43.8	84,0	54,0	42,8	85,1	55,5	88,7	59,6	88,0
Неуточненная	С43.9	55,0	45,0	29,6	64,3	48,2	75,0	45,9	58,9
		64,1	38,7	29,5	60,3	31,8	61,3	37,1	62,6

ЗМК с IV стадией заболевания. У мужского населения СЗФО РФ пятилетняя выживаемости за сравнимые периоды заметно ниже, чем у женского, — 44 и 62,6 соответственно (см. рис. 3, 4). Эта же закономерность сохраняется при сравнении пятилетней выживаемости по стадиям заболевания: I стадия — 78,1 и 89,9 % соответственно, II — 46,8 и 63,2 %, III — 24,2 и 34,7 %, IV — 8,4 и 15,9 % (см. табл. 4 и рис. 3, 4).

Исходя из представленных данных, можно сделать заключение, что административное давление на главных врачей приводит к искажению распределения больных по стадиям заболевания. Не должна пятилетняя выживаемость во II стадии заболевания быть менее 75–80 %, а первая — 90 %. Вероятнее всего, часть больных с III стадией переведены во II, тем более что ЗМК относится к визуальным локализациям ЗНО. Важно отметить, что к 3-му периоду наблюдения существенно снизился удельный вес больных с неуказанной стадией заболевания с 14,4 до 9 %, причем пятилетняя выживаемость этих больных была значительно выше учтенных с III стадией.

В табл. 5 показана специфика распределения больных ЗМК в СЗФО РФ по гистологическим типам опухолей с расчетами показателей выживаемости больных за четыре периода наблюдения, отобрано 19 288 наблюдений с гистологически подтвержденным диагнозом ЗМК. По всем представленным гистотипам ЗМК отмечено увеличение выживаемости больных. Максимальный уровень однолетней выживаемости пришелся на гистотип М-8743/3 — поверхностно-распространяющаяся меланома — 97,4 %, составившая к 4-му периоду в общей структуре ЗМК 4,7 % [9].

Таким образом, проведенное исследование показало, что в мире [19], в том числе и в России, продолжается увеличение заболеваемости населения ЗМК. Намечается благоприятная динамика показателей смертности, особенно у женского населения. Отмечено повышение медианы выживаемости, однолетней и пятилетней кумулятивной выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ, снизился удельный вес больных с неустановленной стадией заболевания. Практически неизменной остается гистологическая структура опухолей ЗМК. Однако уровень пятилетней и относительной выживаемости больных ЗМК значительно

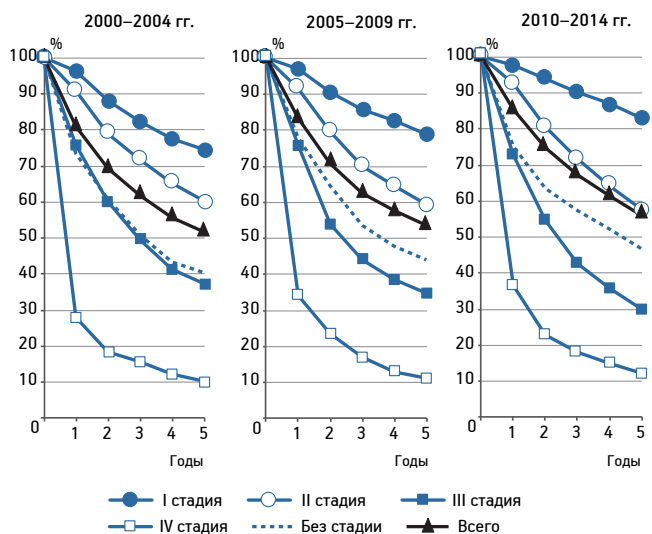


Рис. 2. Наблюдаемая одно- и пятилетняя выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43) в СЗФО по годам с учетом стадии заболевания (база данных ПРР СЗФО РФ), оба пола

Примечание. Здесь и на рис. 3, 4: полужирным шрифтом выделено абс. число учтенных больных

Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без стадии	
2000–2004	Кол-во	885	1259	742	352	529	3767
	%	23,6	33,4	19,7	9,3	14,0	100
	1	96,3	90,9	75,7	27,9	73,6	80,9
	2	88,2	79	60,2	18,4	60,8	69,3
	3	82,3	71,8	49,6	15,7	50,9	61,9
	4	77,6	65,4	41,3	12,2	43,4	55,7
2005–2009	Кол-во	1134	1816	886	418	506	4760
	%	23,8	38,2	18,6	8,8	10,6	100
	1	97	91,7	75,9	34,3	77,8	83,5
	2	90,5	79,8	54	23,5	64,5	70,9
	3	85,9	70,2	44,1	16,9	53,6	62,6
	4	82,6	64,5	38,7	13	47,7	57,7
2010–2014	Кол-во	1483	2316	696	436	449	5380
	%	27,6	43,1	12,9	8,1	8,3	100
	1	97,6	92,7	72,9	36,4	75,1	85,4
	2	94,1	80,8	54,8	22,8	63,7	74,9
	3	90,4	71,7	42,8	18,2	57,5	67,4
	4	87,1	64,1	35,7	15	52,2	61,6
5	83	57,7	29,9	12,3	46,8	56,2	

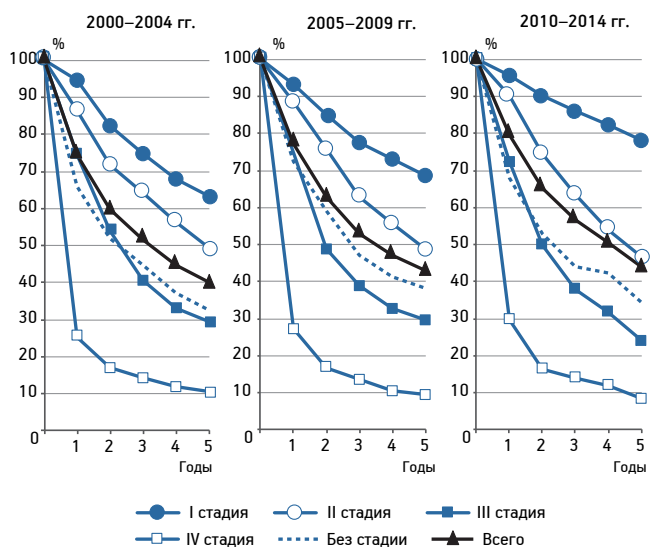


Рис. 3. Наблюдаемая одно- и пятилетняя выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43) в СЗФО по годам с учетом стадии заболевания (база данных ПРР СЗФО РФ), мужчины

Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без стадии	
2000–2004	Кол-во	231	414	284	170	174	1273
	%	18,1	32,5	22,3	13,4	13,7	100
	1	94,8	86,6	74,5	25,4	66,1	74,4
	2	82,5	71,6	54,1	16,9	52,0	59,7
	3	74,9	64,4	40,7	14,4	44,6	51,7
	4	68,1	56,4	33,1	11,9	37,1	44,8
2005–2009	Кол-во	342	581	341	205	178	1647
	%	20,8	35,3	20,7	12,4	10,8	100
	1	93,3	88,5	75,0	27,2	72,5	77,3
	2	85,0	75,7	49,0	16,8	59,1	62,8
	3	77,6	63,0	38,9	13,6	47,1	53,1
	4	73,3	55,6	32,7	10,5	41,2	47,2
2010–2014	Кол-во	400	755	316	201	152	1824
	%	21,9	41,5	17,3	11,0	8,3	100
	1	95,6	90,2	72,4	29,7	67,9	79,6
	2	90,2	74,5	50,0	16,5	53,1	65,4
	3	86,2	63,5	38,0	13,9	44,0	56,8
	4	82,4	54,0	31,9	11,8	42,2	50,5
5	78,1	46,8	24,2	8,4	34,5	44,0	

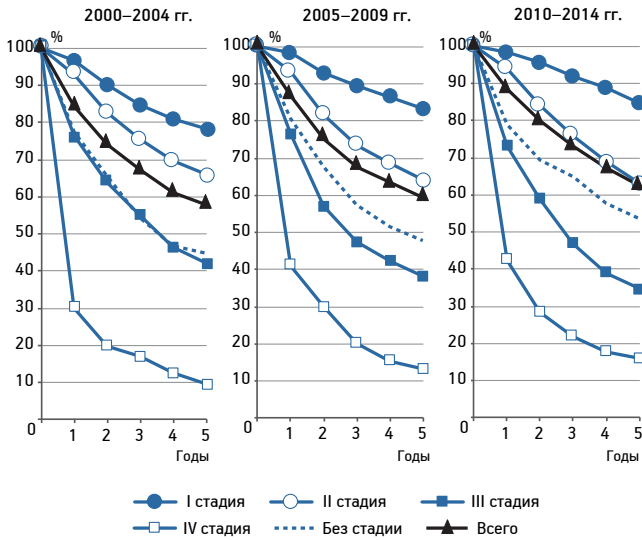


Рис. 4. Наблюдаемая одно- и пятилетняя выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43) в СЗФО по годам с учетом стадии заболевания (БД ПРР СЗФО РФ), женщины

С43 2000–2014 гг. ПРР СЗФО							
Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без стадии	
2000–2004	Кол-во	654	845	458	182	355	2494
	%	26,2	33,9	18,4	7,3	14,2	100
	1	96,9	93,1	76,5	30,2	77,6	84,3
	2	90,3	82,6	63,9	19,8	65,5	74,3
	3	84,9	75,4	55,1	17,0	54,3	67,2
	4	80,9	69,8	46,4	12,5	46,8	61,3
2005–2009	Кол-во	792	1235	545	213	328	3113
	%	25,4	39,8	17,5	6,8	10,5	100
	1	98,6	93,2	76,5	41,0	80,7	86,7
	2	92,8	81,8	57,2	29,9	67,6	75,3
	3	89,4	73,6	47,5	20,0	57,3	67,8
	4	86,5	68,8	42,4	15,4	51,6	63,4
2010–2014	Кол-во	1083	1561	380	235	297	3556
	%	30,5	43,8	10,7	6,6	8,4	100
	1	98,4	94,0	73,3	42,2	78,9	88,4
	2	95,6	84,0	58,8	28,4	69,4	79,9
	3	91,9	75,8	46,8	21,9	65,0	73,0
	4	88,8	69,1	39,0	17,8	57,6	67,4
5	84,9	63,1	34,7	15,9	53,7	62,6	

ниже среднеевропейского уровня (Eurocare-3, 4) [20, 21].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных: Методологические рекомендации. Л., 1982.
2. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2002.
3. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2007.
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2012.
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2017.
6. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2018.
7. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2018.
8. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А.Герцена, 2019.
9. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О-3), 1-й пересмотр / Сост. Э.Фритц, К.Перси,

Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д. М. Паркин, Ш. Уилан. СПб.: Вопр. онкол., 2017.

10. Мерабишвили В.М. Выживаемость и погодичная летальность больных злокачественной меланомой кожи // В сб.: Меланома кожи. Современное состояние диагностики и лечения: Материалы науч.-практич. конф. онкологов СЗФО (Великий Новгород, 21–22 апреля 2005 г.). СПб., 2005. С. 35–38.

11. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных (вып. 2, ч. I) / Под ред. Ю. А. Щербука. СПб.: КОСТА, 2011.

12. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных (вып. 2, ч. II) / Под ред. Ю. А. Щербука. СПб.: КОСТА, 2011.

13. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных): экспресс-информация (вып. 3) / Под ред. А. М. Беляева. СПб.: Т8. Изд. технол., 2017.

14. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных): экспресс-информация (вып. 4): Пособие для врачей / Под ред. А. М. Беляева. СПб.: Т8. Изд. технол., 2018.

15. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Рук. для врачей (2-е изд.). Ч. I. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2015.

16. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Рук. для врачей (2-е изд.). Ч. II. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2015.

17. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и погодичной летальности больных злокачественной ме-

Структура и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи в СЗФО РФ по годам, оба пола (база данных ПРР СЗФО РФ)

Гистотип	2000–2004 гг.				2005–2009 гг.				2010–2014 гг.				2015–2018 гг.			
	абс. число	%	выживаемость			абс. число	%	выживаемость		абс. число	%	выживаемость				
			однолет-	пятилет-	десяти-			одно-	пяти-			абс. число	%			
М-8720/3	2 147	57,0	82,9	53,2	43,4	2759	57,9	84,1	54,5	3218	59,8	87,1	57,6	3347	62,3	85,5
М-8771/3	633	16,8	89,4	58,5	48,3	756	15,9	87,6	60,8	781	14,5	90,7	60,1	699	13,0	88,9
М-8772/3	185	4,9	90,7	56,6	46,4	249	5,2	91,1	57,4	285	5,3	86,1	53,1	185	3,4	92,9
М-8770/3	92	2,4	80,4	52,1	37,3	169	3,6	88,5	52,7	139	2,6	86,3	50,6	94	1,7	87,1
М-8743/3	27	0,7	92,5	88,6	72,5	34	0,7	96,8	75,9	100	1,9	98,0	92,2	253	4,7	97,4
Итого	3 084	81,8	—	—	—	3 967	83,3	—	—	4 523	84,1	—	—	4 578	85,1	—
Всего	3 767	100	80,9	51,7	41,4	4 760	100	83,5	53,7	5 380	100	85,4	56,2	5 381	100	85,4

Примечание. М-8720/3 — злокачественная меланома кожи без дополнительных уточнений; М-8771/3 — эпителидно-клеточная меланома; М-8772/3 — веретеноклеточная меланома без дополнительных уточнений; М-8770/3 — смешанная эпителидно-веретеноклеточная меланома; М-8743/3 — поверхностно-распространяющаяся меланома.

ланомой кожи на популяционном уровне // *Вопр. онкол.* 2006. Т. 52. № 4. С. 385–391.

18. *Справочник сопоставления кодов МКБ 9-го и 10-го пересмотров по классу новообразований (2-е изд.)* / Под ред. В. М. Мерабишвили. СПб., 1998.

19. *Cancer incidence in five continents* // IARC Scientific Publ. Lyon. 2019. Vol. XI. № 166. <http://ci5.iarc.fr/CI5-XI/default.aspx> 25.02.2020

20. Sant M., Alleman C., Santaquilani M. et al. Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary // *Europ. J. Cancer.* 2009. № 45. P. 931–991.

21. *Survival of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study* / Ed. F. Berrino et al. // *Ann. Oncol.* Vol. 14. Suppl. 5. Oxford press, 2003.

Поступила в редакцию 27.07.2020

После доработки 27.07.2020

Принята к публикации 10.08.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1165–1173

V. M. Merabishvili¹, E. N. Merabishvili²

INDEX OF ACCURACY AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA OF THE SKIN (C43), TAKING INTO ACCOUNT BY THE HISTOLOGICAL STRUCTURE AND STAGE OF THE DISEASE

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758, e-mail: MVM@niioncologii.ru; ² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

The present study examines the characteristics of registration accuracy and efficiency of treatment of patients at the population level using reliable analytical indicators of survival of patients, calculated according to international standards, taking into account the histological structure of tumors and the stage of the disease. For any research development, we must first ensure the reliability of the material selected for research. Among the six main most reliable criteria for evaluating the activities of the cancer service, such as morbidity, mortality, and the level of morphological verification of tumors, such indicators as the index of reliability of accounting, primary mortality, and survival of patients with malignant neoplasms are of the most important importance. The aim of the work is to determine the level of reliability of accounting for patients with skin melanoma (C43) and its dynamics from 1995 to 2018. for Russia as a whole and for a number of administrative territories. Calculate the five-year survival rate in the North-Western Federal District, taking into account the histological structure of tumors and the stage of the disease. The material for the study is statistical collections, including author's ones, the database of the cancer register of the North-Western Federal District of the Russian Federation. Standard methods of statistical analysis were used. It is important to note that for all administrative territories whose population cancer registry databases were used to calculate the five-year observed and relative survival rates, the survival rate of patients with malignant skin melanoma is significantly lower than the European average (Eurocare-4). Thus, the study revealed a significant improvement in the treatment of patients with malignant melanoma of the skin. At the same time, the estimated five-year observed and relative survival rates of patients with malignant melanoma of the skin remain relatively low.

Key words: malignant melanoma of the skin, index of reliability of accounting, survival, Russia, histological structure, stages of the disease, North-Western Federal District of the Russian Federation

С. Б. Сугарова¹, В. Е. Кузовков², Р. К. Кантемирова^{3,4}, С. В. Лиленко¹,
Д. С. Луппов¹, А. С. Лиленко¹, Д. Д. Каляпин¹

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ СЛУХА НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ЕЕ ОЦЕНКА ПОСЛЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, 9; ² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ³ Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50, e-mail: terapium@yandex.ru;

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Изучение влияния кохлеарной имплантации на когнитивную функцию (КФ) является актуальной проблемой, так как в мире увеличивается популяция людей пожилого и старческого возраста, которые, как правило, имеют те или иные нарушения слуха. Возрастная потеря слуха является одним из наиболее распространенных нарушений здоровья, связанных со старением, от которого страдают $\frac{2}{3}$ людей старше 70 лет. Однако лишь немногие взрослые проходят тестирование на потерю слуха, и еще меньше подвергаются лечению. Известно, что утрата слуха — наиболее распространенный сенсорный дефицит — формирует предпосылки для сужения диапазона КФ у лиц пожилого возраста и может служить фактором, ускоряющим прогрессирование когнитивных изменений. Нами проведен анализ имеющихся исследований влияния снижения слуха и кохлеарной имплантации на КФ. Выявлено, что в большинстве своем они имели малую выборку, результаты не подвергались необходимому статистическому анализу, а использованные тесты были не адаптированы для слабослышащих людей. Проведя анализ разных тестов для оценки КФ, были отобраны тесты HI-MoCA и RBANS-H, которые адаптированы для слабослышащих людей, что позволило достоверно оценить когнитивную функцию в пред- и послеоперационном периодах, а также проследить влияние кохлеарной имплантации на КФ в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: снижение слуха, кохлеарная имплантация, когнитивная функция, легкие когнитивные нарушения, деменция, пожилые пациенты, пациенты старческого возраста, сенсоневральная тугоухость, HI-MoCA, RBANS-H, ARHL

Демографическая ситуация в развитых и развивающихся странах мира (включая Россию) характеризуется стремительным старением населения, низкими показателями рождаемости, большим «разрывом» между числом родившихся и числом

умерших [1, 3]. Так, по состоянию на 2018 г., численность населения России в возрасте старше трудоспособного (55 лет — у женщин, 60 лет — у мужчин) превысила 37 млн человек, или 25 % от общей численности населения, тогда как еще в 2006 г. она составляла около 30 млн, или 20 % от общей численности [2, 8].

Увеличение доли пожилого населения влечет за собой увеличение доли возраст-ассоциированных (гериатрических) синдромов и заболеваний, снижающих мобильность, способность человека к самообслуживанию, качество жизни, включающих снижение слуха и зрения, катаракту, головокружение, частые падения, дементные состояния (болезнь Альцгеймера, сенильный психоз) и многие другие [2, 7, 8, 19, 21]. Некоторые гериатрические заболевания, например катаракта, имеют яркую клиническую картину, поэтому пациенты с данными состояниями чаще обращаются к врачу, что позволяет скорректировать их на ранних, неосложненных стадиях [3, 4]. Дементные состояния и более легкие формы снижения интеллекта в виде ухудшения когнитивной функции (КФ) развиваются длительное время, и пациент их не замечает, а на более поздних стадиях не имеет возможности распознать данные состояния, в связи с чем обращается к врачу уже на поздних стадиях, когда резерв восстановления крайне мал [4, 17]. Таким образом, выявление факторов и понимание патогенетических путей, которые приводят к снижению КФ и деменции у лиц пожилого и старческого возраста, являются одними из приоритетов общественного здравоохранения, так как эти состояния

нередко становятся причиной инвалидности и зависимости у пожилых людей во всем мире [18, 19].

Возрастная потеря слуха является одним из наиболее распространенных нарушений здоровья, связанных со старением, от которого страдают $2/3$ людей старше 70 лет. Однако лишь немногие взрослые проходят тестирование на потерю слуха, и еще меньше подвергаются лечению [33].

Потеря слуха является фактором риска ускоренного снижения КФ и деменции у пожилых людей [12]. Возрастная потеря слуха (пороги слуха выше 25 дБ HL; [10]) широко распространена у пожилых людей, причем удвоение заболеваемости отмечается с каждым десятилетием [23]. Частота случаев потери слуха колеблется от 30 до 60 % у людей старше 65 лет, до 70–90 % — старше 85 лет [9, 15, 30]. Во всем мире $1/3$ людей (1,23 млрд человек) старше 65 лет испытывают нарушения слуха. Несмотря на высокую распространенность и значительное негативное влияние на качество жизни и бремя для общества, потеря слуха недооценивается [33, 34].

Проблема влияния снижения слуха на КФ впервые была исследована в 1964 г. группой ученых D. W. K. Kay, P. Beamish, M. Roth и опубликована в журнале «The British Journal of Psychiatry» [22]. Затем в течение длительного времени влияние сниженного слуха на КФ не изучалось. И только в 1989 г. R. F. Uhlmann и соавт. было опубликовано исследование в американском журнале «Journal of American Medical Association», в котором связь между снижением слуха и прогрессирующим снижением КФ у пожилых пациентов была научно доказана [36].

В течение следующих десятилетий спорадически публиковались работы по изучению данной проблемы, они носили фундаментальный характер. Исследователи изучали патогенетические механизмы влияния сниженного слуха на КФ. В 1994 г. U. Lindenberger и соавт. в журнале «Psychology and Aging» была опубликована работа, где описана зависимость между снижением слуха и ухудшением КФ в виде гипотезы общей причины, согласно которой взаимосвязь снижения слуха и КФ является результатом физиологического старения головного мозга [27]. Позднее была опубликована работа M. K. Pichora-Fuller, согласно которой снижение КФ возникает вследствие ухудшения качества слуховой информации, поступающей в ЦНС, а данный патогенетический механизм был назван «гипотезой ухудшения информации» [29].

За последнее десятилетие были опубликованы крупные перекрестные исследования, которые установили постоянную корреляцию потери слуха и ухудшения КФ у пожилого населения [13, 24, 25, 30, 38]. Но, несмотря на это, механизм, лежащий в основе связи между потерей слуха и снижением когнитивных способностей, все еще остается предметом дискуссий [31, 38].

Из полученных данных следует логичный вопрос: «Если у пациента при снижении слуха снижается КФ, то как поведет себя последняя при слуховой реабилитации?» Под слуховой реабилитацией понимается комплекс мер, которые направлены на восстановление нарушенных слуховых функций. Существуют аппаратные методы реабилитации (слуховые аппараты), оперативные методы (тимпаноластика и другие), смешанные методы реабилитации (кохлеарная имплантация).

Логичным будет предположение о том, что чем больше снижен слух, тем сильнее страдает КФ. В настоящее время одним из немногих способов реабилитации пациентов старшего возраста с выраженным нарушением слуховой функции является кохлеарная имплантация (КИ) — вживление электродной решетки в спиральный канал улитки для восстановления слухового ощущения путем непосредственной электрической стимуляции афферентных волокон слухового нерва [9].

Учитывая связь между потерей слуха и повышенной скоростью снижения КФ, возникает интерес к тому, может ли восстановление потери слуха с помощью слуховых аппаратов или КИ способствовать улучшению КФ у пожилых людей.

Изучение проблемы влияния КИ на КФ, по нашему мнению, позволит расширить границы показаний для КИ. Для исследования влияния слуха на КФ наиболее показательными будут пациенты, которым осуществляется операция КИ, так как они имеют выраженное снижение слуховой функции (>80 дБ), а вскоре после операции их способность воспринимать слуховые раздражители и разборчивость речи восстанавливаются на достаточном для коммуникации уровне.

За последнее десятилетие опубликован ряд исследований, посвященный влиянию КИ на КФ. Первое исследование по данному вопросу провела исследовательская группа во главе с I. Mosnier и соавт. в 2015 г., затем в 2018 г. были опубликована статья с дополненными результатами [28]. Участниками исследования были 94 человека старше 65 лет. Оценка КФ происходила до проведения КИ, затем через 1 год и через 7 лет (от 5,5 до 8,5 лет). Оценивали при помощи

следующих тестов: MMSE (The Mini-Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса), FWT (Five word test — Тест «5 слов»), CDT (Clock-drawing test — Тест рисования часов), D2 (D2 Test of Attention — Тест на внимание D2), TMT part A and B (Trial Making Test — Тест следования по маршруту). Через 1 год после проведения КИ оценили у 94 человек, через 7 лет оценка была произведена уже у 70 человек. Из 70 пациентов только один был исключен, так как в предоперационном периоде отказался пройти все тесты для оценки познания. При этом в послеоперационном периоде его КФ была на нормальном уровне. У 31 пациента наблюдали легкие когнитивные нарушения (mild cognitive impairment — МСИ) до проведения КИ. Через 7 лет после КИ у 2 (7%) пациентов было отмечено развитие деменции, 19 (61%) пациентов оставались стабильными, а 10 (32%) пациентов вернулись на нормальный уровень познания. У 38 пациентов до проведения КИ КФ была на нормальном уровне. Ни у одного из этих пациентов спустя 7 лет не было отмечено развитие деменции, но у 12 (32%) пациентов было отмечено развитие легких когнитивных нарушений. По результатам исследования был отмечен низкий уровень снижения интеллекта до деменции. Кроме того, некоторые пациенты с легкими когнитивными нарушениями улучшили свою КФ до нормального уровня после проведения КИ.

М. К. Cosetti и соавт. в 2016 г. оценивали группу из 7 пациентов до и после проведения КИ [17]. Оценка КФ происходила до проведения КИ и после нее в промежуток между 2 и 4 годами (в среднем 3,7 года). Оценивали при помощи следующих тестов: BNT (The Boston Naming Test — Бостонский тест называния), WAIS (The Wechsler Adult Intelligence Scale — Тест оценки интеллекта Векслера для взрослых), TMT part A and B (Trial Making Test — Тест следования по маршруту), RBANS (The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status — Повторяемая батарея оценки нейропсихологического статуса), TOPF (Test of Premorbid Functioning — Тест преморбидного функционирования). После проведения КИ исследователи отметили улучшение в 14 (70%) тестах и подтестах, в 5 (25%) тестах и подтестах результаты были снижены, а в 1 (5%) тесте результаты обследуемых остались на стабильном уровне. Таким образом, в большинстве тестов и подтестов было продемонстрировано улучшение КФ после проведения КИ.

В том же году группа во главе с А. Castiglione оценивала КФ у людей с нарушением слуха [14]. Всего в исследовании принимали участие 105 человек старше 65 лет. Все они были распределены на шесть групп по степени нарушения слуха. Группа, которой проводили КИ, состояла из 15 человек. Оценка уровня КФ происходила в предоперационном периоде и через 1 год после КИ. Были использованы следующие тесты для оценки КФ: MoCA (The Montreal Cognitive Assessment — Монреальская когнитивная шкала), DST (Digit Span Memory Test — Тест памяти с цифровым диапазоном), SCWT (The Stroop Color and Word Test — Тест Струпа по оценке цвета и слова). В предоперационном периоде по результатам теста MoCA обследуемые набрали 25,70 ($\pm 3,08$) балла, а через 1 год после проведения КИ — 27,20 ($\pm 3,72$) балла. Таким образом, в результате реабилитации пациентов с нарушением слуха методом КИ было выявлено улучшение КФ.

В 2017 г. D. M.P. Jayakody и соавт. была опубликована статья, где оценивали КФ у 39 человек старше 60 лет [20], из них 23 — через 6 и 12 мес после первого обследования (кандидаты на КИ), а 16 — в предоперационном периоде, через 6 и 12 мес после проведения операции. Таким образом группа сравнения составляла 23 человека — кандидата на КИ (срок ожидания операции КИ в Австралии составляет около 6–12 мес). Оценка КФ происходила тестовой системой CANTAB. Спустя 6 и 12 мес после проведения КИ исследователи получили прирост КФ по сравнению с контрольной группой, таким образом, был сделан вывод, что КИ оказывает положительное влияние на КФ.

Затем E. Ambert-Dahan и соавт. опубликовали работу, где оценивали КФ у 18 человек 23–83 лет до операции КИ и через 12 мес после ее проведения [11]. Уровень познания оценивали при помощи тестов CODEX и MoCA. 8 пациентов в предоперационном периоде имели показатели КФ ниже порога, но через 12 мес после КИ 4 из 8 пациентов улучшили КФ. У 3 из 4 пациентов был улучшен показатель MoCA, тогда как CODEX был на нормальном уровне и в предоперационном периоде. У одного человека произошло улучшение показателей MoCA и CODEX через 12 мес после КИ. Из 10 пациентов, которые показали нормальный уровень познания в предоперационном периоде, КФ значительно не изменилась, но у 3 пациентов уменьшились баллы по тесту MoCA.

В 2017 г. была опубликована еще одна работа, проведенная M. H. Sonnet и соавт. Авторы оце-

нивали уровень КФ у 16 пациентов старше 65 лет [35]. Оценка КФ происходила до операции КИ, затем через 6 и 12 мес после нее при помощи тестов MMSE (The Mini-Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса), DO80 (Test de denomination orale d'images — Тест называния изображений), FWT (Five word test — Тест «5 слов»), TMT part A and B (Trial Making Test — Тест следования по маршруту), RCFT (Rey-Osterrieth Complex Figure Test — Тест комплексной фигуры Рея—Остеррица). В предоперационном периоде пациентов оценивали с помощью теста MMSE, по результатам которого получили результат $27,1 \pm 2,1$ балла. Через 6 мес исследователи отметили снижение результатов до 26 ± 3 балла. Через 12 мес после имплантации пациенты набрали по результатам тестирования $27,7 \pm 1,6$ балла. Исследователи сделали вывод, что изменение КФ, оцененной тестом MMSE, не было значительным. По результатам оценки познания методом RCFT не было выявлено значительного различия результатов в пред- и послеоперационном периодах. Пациенты показали улучшение результатов, а также уменьшение времени на выполнение TMT part A and B. Оценки по DO80 и FWT оставались стабильными.

А. J. Claes и соавт. в 2018 г. опубликовали работу, где оценивали КФ у 20 человек старше 65 лет [16]. Оценку КФ осуществляли в предоперационном периоде, затем через 6 и 12 мес после операции КИ при помощи тест-системы RBANS-H (The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status for Hearing Impaired Individuals — Повторяемая батарея для оценки нейропсихологического статуса у лиц с нарушениями слуха). Исследователи отметили значительное улучшение КФ через 12 мес после операции КИ. Наибольший прирост у пациентов наблюдали в субдоменах теста, которые оценивали кратковременную и долговременную память. Самое незначительное улучшение результата отмечено в субдомене, оценивающим внимание.

В том же году С. Völter и соавт. провели оценку познания у 33 человек старше 55 лет [37]. Оценка КФ происходила в предоперационном периоде, затем через 6 мес (33 человека) и 12 мес (20 человек) после операции КИ при помощи тестовой системы ALAcog [тест-система, разработанная Institut für Arbeiten Lernen Altern (ALA) — Институт труда, обучения и старения]. Исследователи отметили значительное улучшение КФ через 6 и 12 мес после КИ. Субдомен, который оценивал кратковременную память, показал значительное улучшение

последней у пациентов через 6 мес, а субдомен, который оценивал долговременную память, показал значительный прирост через 12 мес после операции КИ.

В 2019 г. J. Sarant и соавт. опубликовали работу, где оценивали влияние КИ на познание у 20 человек старше 60 лет [32]. Оценка КФ происходила в предоперационном периоде и через 18 мес после операции КИ при помощи MMSE (в качестве скрининга) и тестовой батареи Cogstate, состоящей из СВВ (Cogstate Brief Battery — Краткая батарея Cogstate) и GMLT (Cogstate Groton Maze Learning Test — Обучающий тест лабиринта Гротона). Спустя 18 мес после КИ исследователи отметили прирост исполнительной функции у лиц без высшего образования. У лиц с высшим образованием КФ в предоперационном и послеоперационном периодах значительно не изменилась. Авторы связывают это с малым количеством обследуемых.

Исследователи предполагают, что коррекция потери слуха с помощью КИ может оказывать протективное действие по отношению к снижению КФ. В своих исследованиях ученые пользовались стандартными тестами для оценки КФ (таблица).

Существует большое количество тестов для оценки КФ, однако для оценки КФ у пациентов с нарушением слуха необходимо учесть два принципиальных момента — степень нарушения КФ и способность пройти тест. Выделяют два типа нарушений КФ — деменция и легкое когнитивное нарушение (МСИ). Деменция — состояние, характеризующееся утратой ранее приобретенных интеллектуальных способностей, дефектом мышления, памяти, внимания, речи и поведения, нарушающее адаптацию человека в профессиональной, бытовой и семейной жизни [6]. В свою очередь, легкое когнитивное нарушение (МСИ) — переходная стадия между здоровым старением и деменцией и определяется как снижение когнитивных способностей, превышающее ожидаемое для возраста человека и уровня его образования, но не оказывающее заметного влияния на повседневную деятельность.

У пациентов, которым осуществляется КИ, принципиальным является оценка легкой когнитивной дисфункции, а не деменции, так как пациенты с деменцией не допускаются к проведению КИ. Соответственно, необходимы тесты, которые обладают большой чувствительностью к легкой когнитивной дисфункции. К этим тестам относят MoCA, RBANS. Тест-системы MMSE, CODEX обладают большей чувствительностью к деменции.

Так как пациенты с деменцией не допускаются к проведению КИ, использование данных тестов

Тесты для оценки когнитивной функции

Тест	Оригинальное название	Название на русском языке
MMSE	The Mini-Mental State Examination	Краткая шкала оценки психического статуса
MoCA	The Montreal Cognitive Assessment	Монреальская когнитивная шкала
WAIS	The Wechsler Adult Intelligence Scale	Тест оценки интеллекта Векслера для взрослых
TMT part A and B	Trial Making Test part A and B	Тест следования по маршруту (часть А и Б)
RBANS	The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status	Повторяемая батарея оценки нейропсихологического статуса
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов
DO80	Test de denomination orale d'images	Тест называния изображений
FWT	Five word test	Тест «5 слов»
RCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test	Тест комплексной фигуры Рея-Остеррица
D2	D2 Test of Attention	Тест на внимание D2
BNT	The Boston Naming Test	Бостонский тест называния
CODEX	Cognitive Disorders Examination	Исследование когнитивных расстройств
CDT	Clock-drawing test	Тест «рисования часов»
DST	Digit Span Memory Test	Тест памяти с цифровым диапазоном
Cogstate	Cogstate	Когстат
ALAcog	ALAcog	Тест-система, разработанная Institut für Arbeiten Lernen Altern (ALA) — Институт труда, обучения и старения
SCWT	The Stroop Color and Word Test	Тест Струпа по оценке цвета и слова

нецелесообразно. Часть из использованных тестов оценивает лишь отдельные компоненты КФ — WAIS (память), TMT part A and B (внимание), FWT (память), RCFT (память), D2 (внимание), BNT (речь), SCWT (внимание), DST (память), поэтому для комплексной ее оценки они не подходят. Тест DO80 был разработан французскими исследователями и поэтому используется сейчас только для франкоговорящего населения.

Большая часть тестов для оценки КФ требует от обследуемого наличия слуха. Для людей с нарушением слуха использование данных тестов ограничено, так как они будут давать заведомо более низкие показатели КФ, чем есть на самом деле. В связи с этим необходимы тесты, адаптированные для слабослышащих людей. Были разработаны два теста, которые полностью адаптированы для глухих — HI-MoCA (The Montreal Cognitive Assessment for hearing impaired — Монреальская шкала когнитивной оценки для слабослышащих) и RBANS-H (The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status for Hearing Impaired Individuals — Повторяемая батарея для оценки нейропсихологического статуса у лиц с нарушениями слуха). Особенность этих тестов заключается в том, что они не ограничивают слабослышащих людей и позволяют объективно оценить их КФ [15, 26]. В данных тестах задания, требующие от пациента аудирования, заменены на визуальные команды. Эти тесты позволяют оценить

КФ как в пред-, так и в послеоперационном периоде.

Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные КФ — внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 мин. HI-MoCA является тестом, адаптированным для слабослышащих людей, при этом все голосовые команды были заменены на текстовые, которые выводятся на экран у обследуемого.

Тест RBANS был разработан для диагностики деменции и легких когнитивных нарушений. Он состоит из пяти разделов и 12 подразделов: Immediatememory (кратковременная память), Visuospatial/constructional (визуально-пространственное мышление), Language (язык), Attention (внимание), Delayedmemory (долговременная память). Для его проведения требуется около 30 мин. Тест-система позволяет оценить КФ комплексно, кроме того, она позволяет оценить каждый компонент КФ по отдельности, изолированно от других. RBANS-H — это тест RBANS, адаптированный для людей с нарушением слуховой функции, при этом все команды выводятся на экран у тестируемого, что позволяет оценить когнитивную функцию даже у людей с глухотой.

Таким образом, существует лишь два общедоступных теста, которые позволяют всесторонне оценить КФ у лиц с нарушением функции слуха [5]. При этом они позволяют диагностировать не только глубокие нарушения КФ (деменция), но и более легкие формы когнитивных нарушений.

Кроме двух указанных тестов, также существуют тест-системы SANTAB, ALAcog, Cogstate, представляющие собой программы, которые выводят на экран тесты, после чего дают оценку КФ. При этом для прохождения тестов нет необходимости в сохраненной слуховой функции, так как все подсказки выводятся на экран. К сожалению, данные ресурсы используют свое приложение, в котором нет русского языка, в связи с чем их использование для русскоязычного населения затруднено.

Влияние слуха на познание уже ни для кого не является секретом, но, к сожалению, работ по данной теме выполняется крайне мало. Кроме того, нет установившейся методики по оценке КФ у слабослышащих людей. Нередко для оценки КФ используют тест-системы, которые рассчитаны на людей с ненарушенным слухом. Некоторые исследователи используют тест-системы, которые чувствительны только к тяжелым формам нарушения КФ (деменции), тогда как легкие формы когнитивной дисфункции остаются неучтенными.

Таким образом, дальнейшее изучение данной проблемы тестовыми системами RBANS-H и HI-MoSA позволит достоверно оценить на ранних стадиях нарушение КФ у людей с нарушенным слухом. Кроме того, будущие исследования, проведенные на больших выборках, которые будут оценивать КФ в пред- и послеоперационном периоде, при положительных результатах позволят расширить показания для проведения КИ. При этом в послеоперационном периоде необходимо исследовать эффекты дополнительной реабилитации с когнитивной тренировкой, специально предназначенной для слабослышащих пожилых людей. Реабилитационное лечение должно быть адаптировано к когнитивному профилю пациентов пожилого возраста с кохлеарными имплантами, оцененному адекватными тестовыми системами для людей с нарушенным слухом.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Барсуков В.Н. Старение населения в контексте концепции демографического перехода // *Вопр. территориального развития*. 2016. № 1 (31). С. 1–11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/starenie-naseleniya-v-kontekste-kontseptsi-demograficheskogo-perehoda> (дата обращения 26.07.2020).
2. Заболотных И.И., Кантемирова Р.К., Ишутина И.С. Основы клинико-эксперной диагностики патологии внутренних органов: Рук. для врачей. СПб.: Спецлит, 2017.
3. Кантемирова Р.К. Заболевания, ассоциированные с возрастом // В кн.: *Реабилитация инвалидов: Национальное рук.* / Под ред. Г.Н.Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 700–712.
4. Кантемирова Р.К., Ильницкий А.Н., Процаев К.И. Модели гериатрической реабилитации // В кн.: *Гериатрия: Национальное рук.* / Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 470–497.
5. Кузовков В.Е., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Луппов Д.С. Влияние снижения слуха на когнитивную функцию и её оценка // *Рос. оториноларингол.* 2020. Т. 105. № 2. С. 80–84. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-80-84>
6. Парфенов В.А. Деменция // *Клин. геронтол.* 2006. № 11. С. 3–10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dementsiya> (дата обращения 26.07.2020).
7. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // *Леч. дело*. 2017. № 1. С. 6–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrast-assotsirovannye-sostoyaniya-geriatricheskie-sindromy-v-praktike-vracha-terapevta-polikliniki> (дата обращения 26.07.2020)
8. Щербакова Е.М. Старшие поколения населения России // *Демоскоп Weekly*. 2019. № 797–798. С. 1–20. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0797/barom01.php> (дата обращения 26.07.2020)
9. Янов Ю.К., Кузовков В.Е., Лиленко А.С. и др. Анатомия области ниши окна улитки применительно к хирургическому этапу кохлеарной имплантации // *Вестн. оториноларингол.* 2019. Т. 84. № 1. С. 25–27. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401125>
10. Allen P.D., Eddins D.A. Presbycusis phenotypes form a heterogeneous continuum when ordered by degree and configuration of hearing loss // *Hear Res*. 2010. Vol. 264. № 1–2. P. 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.02.001>
11. Ambert-Dahan E., Routier S., Marot L. et al. Cognitive Evaluation of Cochlear Implanted Adults Using CODEX and MoCA Screening Tests // *Otol. Neurotol.* 2017. Vol. 38. № 8. P. e282–e284. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001464>
12. Amieva H., Ouvrard C., Giulivi C. et al. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2015. Vol. 63. № 10. P. 2099–2104. <https://doi.org/10.1111/jgs.13649>
13. Bush A.L.H., Lister J.J., Lin F.R. et al. Peripheral Hearing and Cognition: evidence From the Staying Keen in Later Life (SKILL) Study // *Ear. Hear.* 2015. Vol. 36. P. 395–407. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000142>
14. Castiglione A., Benatti A., Velardita C. et al. Aging, cognitive decline and hearing loss: effects of auditory rehabilitation and training with hearing aids and cochlear implants on cognitive function and depression among older adults // *Audiol. Neurootol.* 2016. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 21–28. <https://doi.org/10.1159/000448350>
15. Claes A.J., Mertens G., Gilles A. et al. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status for Hearing Impaired Individuals (RBANS-H) before and after Cochlear Implantation: A Protocol for a Prospective, Longitudinal Cohort Study // *Front. Neurosci.* 2016. Vol. 10. P. 512. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00512>
16. Claes A.J., Van de Heyning P., Gilles A. et al. Cognitive Performance of Severely Hearing-impaired Older Adults Before and After Cochlear Implantation: Preliminary Results of a Prospective, Longitudinal Cohort Study Using the RBANS-H // *Otol. Neurotol.* 2018. Vol. 39. № 9. P. e765–e773. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001936>
17. Cosetti M.K., Pinkston J.B., Flores J.M. et al. Neurocognitive testing and cochlear implantation: insights into performance in older adults // *Clin. Interv. Aging*. 2016. Vol. 11. P. 603–613. <https://doi.org/10.2147/CIA.S100255>
18. Cruickshanks K.J., Wiley T.L., Tweed T.S. et al. Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The Epidemiology of Hearing Loss Study // *Amer. J. Epidem.* 1998.

Vol. 148, № 9. P. 879–886. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009713>

19. Gale S.A., Acar D., Daffner K.R. Dementia // *Amer. J. Med.* 2018. Vol. 131. № 10. P. 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>

20. Jayakody D.M.P., Friedland P.L., Nel E. et al. Impact of cochlear implantation on cognitive functions of older adults: pilot test results // *Otology & Neurotology*. 2017. Vol. 38. № 8. P. e289–e295. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001502>

21. Kantemirova R.K., Fidarova Z.D., Chernyakina T.S. et al. Dynamics and structure of primary disability in retirement-age citizens applying to the bureau of medical and social expertise of St.Petersburg in 2006–2017 // *Adv. Geront.* 2019. T. 9. № 1. C. 30–35.

22. Kay D.W.K., Beamish P., Roth M. Old Age Mental Disorders in Newcastle upon Tyne: Part II: A Study of Possible Social and Medical Causes // *Brit. J. Psychiat.* 1964. Vol. 110. P. 668–682. <https://doi.org/10.1192/bjp.110.468.668>

23. Lin F.R., Metter E.J., O'Brien R.J. et al. Hearing loss and incident dementia // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. № 2. P. 214–220. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.362>

24. Lin F.R. Hearing loss and cognition among older adults in the United States // *J. Geront. Ser. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66. P. 1131–1136. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr115>

25. Lin F.R., Ferrucci L., Metter E.J. et al. Hearing loss and cognition in the baltimore longitudinal study of aging // *Neuropsychology*. 2011. Vol. 25. P. 763–770. <https://doi.org/10.1037/a0024238>

26. Lin V.Y., Chung J., Callahan B.L. et al. Development of cognitive screening test for the severely hearing impaired: Hearing-impaired MoCA // *Laryngoscope*. 2017. Vol. 127. P. S4–S11. <https://doi.org/10.1002/lary.26590>

27. Lindenberger U., Baltes P.B. Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection // *Psychol. Aging*. 1994. Vol. 9. P. 339–355. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.3.339>

28. Mosnier I., Vanier A., Bonnard D. et al. Long-Term Cognitive Prognosis of Profoundly Deaf Older Adults After Hearing Rehabilitation Using Cochlear Implants // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2018. Vol. 66. № 8. P. 1553–1561. <https://doi.org/10.1111/jgs.15445>

29. Pichora-Fuller M.K. Cognitive aging and auditory information processing // *Int. J. Audiol.* 2003. Vol. 42 (Suppl. 2). P. S26–S32. <https://doi.org/10.3109/14992020309074641>

30. Quaranta N., Coppola F., Casulli M. et al. The prevalence of peripheral and central hearing impairment and its relation to cognition in older adults // *Audiol. Neuro Otol.* 2014. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 10–14. <https://doi.org/10.1159/000371597>

31. Roberts K.L., Allen H.A. Perception and cognition in the ageing brain: a brief review of the short- and long-term links between perceptual and cognitive decline // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. P. 39. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00039>

32. Sarant J., Harris D., Busby P. et al. The Effect of Cochlear Implants on Cognitive Function in Older Adults: Initial Baseline and 18-Month Follow Up Results for a Prospective International Longitudinal Study // *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 789. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00789>

33. Sarant J., Harris D., Busby P. et al. The Effect of Hearing Aid Use on Cognition in Older Adults: Can We Delay Decline or Even Improve Cognitive Function? // *J. clin. Med.* 2020. Vol. 9. № 1. P. 254. <https://doi.org/10.3390/jcm9010254>

34. Sindhusake D., Mitchell P., Smith W. et al. Validation of self-reported hearing loss. The Blue Mountains Hearing Study // *Int. J. Epidemiol.* 2001. Vol. 30. № 6. P. 1371–1378. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1371>

35. Sonnet M.H., Montaut-Verient B., Niemi J.Y. et al. Cognitive abilities and quality of life after cochlear implantation in the elderly // *Otology & Neurotology*. 2017. Vol. 38. № 8. P. e296–e301. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001503>

36. Uhlmann R.F., Larson E.B., Rees Th.S. et al. Relationship of hearing impairment to dementia and cognitive dysfunction in older adults // *J.A.M.A.* 1989. Vol. 261. № 13. P. 1916–1919. <https://doi.org/10.1001/jama.261.13.1916>

37. Völter C., Götze L., Dazert S. et al. Can cochlear implantation improve neurocognition in the aging population? // *Clin. Interv. Aging*. 2018. Vol. 13. P. 701–712. <https://doi.org/10.2147/CIA.S160517>

38. Wayne R.V., Johnsrude I.S. A review of causal mechanisms underlying the link between age-related hearing loss and cognitive decline // *Ageing Res. Rev.* 2015. Vol. 23 (Pt. B). P. 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.06.002>

Поступила в редакцию 13.08.2020

После доработки 24.09.2020

Принята к публикации 28.09.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1174–1180

S. B. Sugarova¹, V. E. Kuzovkov², R. K. Kantemirova^{3,4}, S. V. Lilenko¹,
D. S. Luppov¹, A. S. Lilenko¹, D. D. Kaliapin¹

INFLUENCE OF HEARING DECLINE ON COGNITIVE FUNCTION IN ELDERLY AND SENIER AGE PATIENTS AND ITS ASSESSMENT AFTER COCHLEAR IMPLANTATION (LITERATURE REVIEW)

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9 Bronnitskaya str., St. Petersburg 190013;

² S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 str. Akad. Lebedev, St. Petersburg 194044;

³ G. A. Albrecht Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya str.,

St. Petersburg 195067; ⁴ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

The study of the effect of cochlear implantation on cognitive function is an urgent problem, since the world is increasing the population of elderly and senile people who, as a rule, have certain hearing impairments. Age-related hearing loss is one of the most common health problems associated with aging, affecting two-thirds of people over the age of 70. However, few adults are tested for hearing loss, and even fewer are being treated. It is known that hearing loss — the most common sensory deficit-forms the prerequisites for narrowing the range of cognitive functions in the elderly and can serve as a factor accelerating the progression of cognitive changes. We analyzed the available research on the effects of hearing loss and cochlear implantation on cognitive function. It was revealed that for the most part, they had a small sample, the results were not subjected to the necessary statistical analysis, and the tests used were not adapted for hearing impaired people. After analyzing different tests for assessing cognitive function, HI-MoCA and RBANS-H tests were selected, which are adapted for hearing impaired people, which will allow to reliably assess cognitive function in the pre- and postoperative period, as well as to trace the effect of cochlear implantation on cognitive function in postoperative period.

Key words: hearing loss, cochlear implantation, cognitive function, mild cognitive impairment, dementia, elderly patients, older patients, sensorineural hearing loss, HI-MoCA, RBANS-H, ARHL

А. С. Лесонен¹, И. А. Виноградова¹, Е. Е. Лоскутова²

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С ПОЗИЦИИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

¹ Петрозаводский государственный университет, 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33, e-mail: kuzmanna@mail.ru;

² Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

В работе исследована возможность рационального применения антигистаминных лекарственных препаратов у пожилых потребителей с учетом критериев Бирса и *STOPP/START*-критериев, использование которых способно предотвратить назначение фармакотерапии пожилым пациентам ненадлежащим образом. Выявлены антигистаминные препараты, использование которых нежелательно при лечении потребителей старших возрастных групп. Исследована экономическая доступность рекомендованных антигистаминных препаратов для лиц 65 лет и старше.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, доступность лекарственных средств, потребители старших возрастных групп, критерии Бирса, *STOPP/START*-критерии

По статистическим данным, количество пожилых людей в Республике Карелия превышает 15 % от общей численности населения [11]. Фармакотерапия пожилых людей имеет ряд особенностей, в результате чего многие лекарственные препараты (ЛП) могут быть абсолютно противопоказаны либо иметь ограничения в применении. Для людей пожилого возраста характерно увеличение побочных эффектов ЛП в связи с изменением функционального состояния систем и органов, изменением метаболизма ЛП, повышением чувствительности к препаратам, обусловленным их длительным приемом, увеличением числа хронических заболеваний, требующих одновременного назначения большого количества лекарств, трудностями в соблюдении режима приема и пр. Антигистаминные ЛП (АГЛП) являются одной из наиболее часто применяемых фармакологических групп, так как они являются препаратами первой линии при лечении аллергических заболеваний. Для рационального применения и повышения качества и эффективности лечения данной группой

препаратов необходим учет многих факторов: особенностей фармакологического действия, побочных эффектов, противопоказаний, принадлежности пациента к группе риска и к возрастной группе старше 65 лет [7, 8, 10].

Для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты неблагоприятных побочных реакций у людей старшей возрастной группы научным медицинским сообществом были разработаны критерии ненадлежащего назначения лекарственной терапии пожилым людям. Самыми известными и широко применяемыми являются критерии Бирса, предложенные Американской геронтологической ассоциацией, и *STOPP/START*-критерии [7, 10, 13]. Критерии Бирса предназначены для использования во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у лиц старше 65 лет. Данные критерии содержат списки препаратов, использование которых нежелательно для лиц пожилого возраста и при определенных сопутствующих заболеваниях, последнее обновление критериев Бирса произведено в 2019 г. Использование этих критериев при лечении пожилых пациентов позволяет повысить безопасность и эффективность терапии, а также снизить риск развития нежелательных реакций у этой категории пациентов [9, 14]. Критерии *STOPP/START* были предложены в Ирландии и включают список препаратов с критерием *STOPP* (препараты, которые не рекомендуется применять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛП в пожилом возрасте, достоверно превышает их пользу), а также с критерием *START* (лечение приносит пользу пожилым пациентам). Использование данных критериев необходимо не только для профилактики нежелательных побочных реакций у пациентов по-

жилого и старческого возраста, но и для оптимизации лекарственной терапии в целом [13]. Кроме этого, важной составляющей, формирующей качество лекарственной помощи, является экономическая доступность ЛП, определяющая возможность приобретения жизненно важных лекарств любым человеком на всей территории страны независимо от уровня дохода [12].

Целью данной работы является исследование возможности рационального применения противоаллергических АГЛП у пожилых людей с использованием критериев Бирса и *STOPP/START*-критериев, а также исследование экономической доступности рекомендованных АГЛП для лиц старше 65 лет в Петрозаводске.

Материалы и методы

Проведен контент-анализ литературных данных по существующим критериям оценки ЛП, способствующим снижению риска нежелательных побочных реакций у людей старше 65 лет. Изучены критерии Бирса и *STOPP/START*-критерии, выявлены АГЛП, возможные для лечения пожилых людей с позиций безопасности и экономической доступности. Для оценки экономической доступности АГЛП были проведены маркетинговые исследования с использованием контент-анализа данных Государственного реестра лекарственных средств, прайс-листов аптечных организаций в Петрозаводске; данных Пенсионного фонда РФ по размерам минимальной (11 836 руб.) и средней страховой пенсии по старости (20 283 руб.) по состоянию на январь 2020 г. Экономическую доступность ЛС рассчитывали исходя из числа дней дохода с минимальным размером и средним размером страховой пенсии, необходимого для приобретения одной упаковки АГЛП для лечения острого аллергического заболевания на основе стандартных схем лечения. Доступным считается ЛП, если однодневного дохода достаточно для приобретения одной упаковки при лечении острого аллергического заболевания — $K_D \leq 1$ [12]. Обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с применением описательного анализа.

Результаты и обсуждение

Контент-анализ критериев Бирса показал, что в перечне ЛП, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста, присутствуют АГЛП первого поколения. Сравнительный

анализ АГЛП, перечисленных в критериях Бирса, и лекарственных препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, показал наличие на отечественном фармацевтическом рынке шести препаратов: Клемастин, Дифенгидрамин, Доксиламин, Дименгидринат, Гидроксизин и Прометазин. Ограничение к применению данных препаратов у людей старше 65 лет связано с большим количеством побочных эффектов: развитием толерантности к ним (при применении в качестве снотворного); риска спутанности сознания и выраженным проявлением *M*-холиноблокирующих эффектов — задержка мочи, запор, тахикардия, расстройство аккомодации, уменьшение экзокринной секреции, что проявляется в первую очередь сухостью в носу и носоглотке (возможна обструкция дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, так как увеличивается вязкость мокроты); у пациентов с глаукомой может вызвать повышение внутриглазного давления; у больных с аденомой предстательной железы — обострение заболевания [1, 14].

Согласно критериям *STOPP/START*, не рекомендуется длительное применение (более 1 нед) АГЛП первого поколения в связи с риском развития седативного эффекта и антихолинергических побочных эффектов; запрещено совместное использование двух и более препаратов с антимиокардиновыми/антихолинергическими свойствами (спазмолитики, трициклические антидепрессанты, АГЛП первого поколения) в связи с риском усиления антихолинергической токсичности. При наличии падений у пациента в течение последних 3 мес необходимо прекратить прием АГЛП первого поколения, так как, проникая в ЦНС, данные препараты нарушают координацию движений [13].

Таким образом, анализ критериев рационального назначения лекарственной терапии пожилым людям показал, что терапия аллергических заболеваний должна проводиться АГЛП второго и третьего поколения (некоторые авторы не выделяют третье поколение, относя его ко второму). Данные препараты не вызывают седативного эффекта в терапевтических дозах; показывают быстрое действие; обладают высокой продолжительностью действия (до 24 ч); отсутствием тахифилаксии; не блокируют другие рецепторы и, как следствие, лишены большинства нежелательных побочных реакций; не взаимодействуют с изоферментами системы цитохрома *CYP-450*, что дает возможность применять их у пациентов с заболеваниями печени

без коррекции дозы препарата и сочетать с метаболизируемыми ЛП [1, 3–6, 15, 16].

Рациональное применение также означает, что пациенты получают по возможности ЛП, имеющие приемлемую стоимость, согласно клиническим показаниям, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении необходимого времени. Следствием нерационального использования становятся увеличение заболеваемости и смертности, избыточная трата денежных средств и уменьшение терапевтического потенциала.

Для расчёта экономической доступности АГЛП второго и третьего поколения для пожилых людей был взят размер пенсии по состоянию на январь 2020 г.: для Республики Карелия минимальный размер пенсии составил 11 836 руб., а средний размер страховой пенсии — 20 283 руб. Таким образом, однодневный доход пожилого человека с минимальным размером страховой пенсии составил 394,5 руб.; однодневный доход пожилого человека со средним размером страховой пенсии составил 676,1 руб.

Контент-анализ Государственного реестра лекарственных средств (январь 2020 г.) показал, что в РФ зарегистрировано пять международных непатентованных наименований противоаллергических АГЛП второго поколения (Биластин, Рупатадин, Эбастин, Цетиризин, Лоратадин) и три наименования препаратов третьего поколения (Фексофенадин, Дезлоратадин и Левоцетиризин) [2]. Физическая доступность и цены на антигистаминные препараты в розничном секторе фармацевтического рынка Петрозаводска были проанализированы в четырех аптечных сетях (ООО «Луиза», ООО «Премиум», ООО «Петрофарм», ГУП РК «Карелфарм»). Ассортимент аптечных сетей представлен 27 торговыми наименованиями АГЛП второго и третьего поколения. Средние розничные цены за упаковку АГЛП в аптеках Петрозаводска составили от 33 руб. (Лоратадин) до 740 руб. (Эриус). Для оценки экономической доступности рассчитан относительный показатель числа дней дохода K_D — как отношение стоимости упаковки ЛП к однодневному доходу пенсионера (*таблица*).

Результаты исследования экономической доступности с учетом критериев Бирса и *STOPP/START*-критериев для пожилых людей Петрозаводска показали, что при доходе, равном минимальной страховой пенсии (394,5 руб.), недоступными являются таблетированные АГЛП торговыми наименованиями Лордестин (5 мг №10), Кестин

(20 мг №10), Фексадин (180 мг №10), Аллегра (180 мг №10) и Эриус (5 мг №10) с международными непатентованными наименованиями Дезлоратадин, Эбастин и Фексофенадин (см. таблицу). Доступными являются 22 антигистаминных препарата, так как однодневного дохода пациента достаточно для приобретения одной упаковки при лечении острого аллергического заболевания. Среди доступных ЛП присутствуют международные непатентованные наименования, синонимичные недоступным АГЛП, и, соответственно, могут быть рекомендованы для лекарственной терапии пожилых людей. При доходе, равном средней страховой пенсии (676,1 руб.), недоступными являются ЛП Аллегра (180 мг № 10) и Эриус (5 мг №10) с международными непатентованными наименованиями Дезлоратадин и Фексофенадин. Доступными являются 25 антигистаминных препаратов с возможностью синонимической замены на пять лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием Дезлоратадин (Дезлоратадин, Блогир-3, Элизей, Дезал, Лордестин) и на два лекарственных препарата с международным непатентованным наименованием Фексофенадин (Фексофенадин-Акрихин, Фексадин).

Заключение

Применение потенциально не рекомендуемых лекарственных препаратов у пожилых больных продолжает оставаться одной из существенных проблем современного здравоохранения. Использование такого лечения способно привести к значительному повышению риска неблагоприятных лекарственных реакций. Последние, в свою очередь, могут стать причиной снижения качества жизни пожилых людей и повышения их заболеваемости, риска неблагоприятных клинических исходов и стоимости терапии у этой категории пациентов.

Проведенное исследование показало, что экономические показатели позволяют лечить аллергические заболевания у пожилых людей с минимальным и средним размером страховой пенсии антигистаминными лекарственными препаратами с учетом рациональности применения и с использованием критериев Бирса и *STOPP/START*-критериев. Согласно перечисленным критериям, применение антигистаминных лекарственных препаратов первого поколения не рекомендовано пациентам пожилого возраста в связи с наличием боль-

Экономическая доступность противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов для людей старшей возрастной группы с минимальным и средним размером пенсии

Лекарственный препарат	Международное непатентованное наименование	Средняя розничная цена, руб.	Число дней дохода	
			с минимальным размером пенсии	со средним размером пенсии
Лоратадин (10 мг №10)	Лоратадин	33	0,08	0,05
ЛораГексал (10 мг №10)	Лоратадин	54	0,14	0,08
Лоратадин-Акрихин (10 мг №7)	Лоратадин	59	0,15	0,09
Лоратадин Штада (10 мг №10)	Лоратадин	68	0,17	0,10
Цетиризин-Акрихин (10 мг №7)	Цетиризин	73	0,19	0,11
Кларисенс (10 мг №10)	Лоратадин	82	0,21	0,12
Цетиризин-Тева (10 мг №10)	Цетиризин	104	0,26	0,15
Парлазин (10 мг №10)	Цетиризин	142	0,36	0,21
Ломилан (10 мг №10)	Лоратадин	142	0,36	0,21
Зодак (10 мг №10)	Цетиризин	160	0,40	0,24
Цетрин (10 мг №20)	Цетиризин	176	0,45	0,26
Дезлоратадин (5 мг №10)	Дезлоратадин	177	0,45	0,26
Лоратадин-Тева (10 мг №10)	Лоратадин	211	0,54	0,31
Зиртек (10 мг №7)	Цетиризин	220	0,56	0,33
Фексофенадин-Акрихин (120 мг №10)	Фексофенадин	220	0,56	0,33
Блогир-3 (5 мг №10)	Дезлоратадин	229	0,58	0,34
Кларитин (10 мг №10)	Лоратадин	241	0,61	0,36
Элизей (5 мг №10)	Дезлоратадин	250	0,63	0,37
Аллервэй (5 мг №10)	Левоцетиризин	268	0,68	0,40
Дезал (5 мг №10)	Дезлоратадин	272	0,69	0,40
Супрастинекс (5 мг №7)	Левоцетиризин	303	0,77	0,45
Зодак Экспресс (5 мг №7)	Левоцетиризин	382	0,97	0,57
Лордестин (5 мг №10)	Дезлоратадин	404	1,02	0,60
Кестин (20 мг №10)	Эбастин	419	1,06	0,62
Фексадин (180 мг №10)	Фексофенадин	469	1,19	0,69
Аллегра (180 мг №10)	Фексофенадин	694	1,76	1,03
Эриус (5 мг №10)	Дезлоратадин	740	1,88	1,09

шого количества побочных эффектов, снижающих качество жизни. Анализ экономической доступности препаратов второго и третьего поколения выявил достаточное число аналогичных средств среди доступных антигистаминных лекарственных препаратов с другими торговыми наименованиями и производителями.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Верткин А.Л., Скотников А.С., Фельдман М.А. Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных // Леч. врач. 2013. № 4. С. 71–73.
2. Государственный Реестр лекарственных средств [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 25.01.2020).
3. Емельянов А.В. Клиническое применение H1-антигистаминных препаратов // Мед. совет. 2016. № 4. С. 74–81.

4. Лесонен А.С., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговые исследования рынка противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов // Учен. записки Петрозаводского гос. ун-та (серия «Естественные и технические науки»). 2014. Т. 6. № 143. С. 58–61.

5. Лесонен А.С., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Доступность противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов для потребителей старших возрастных групп // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 138–142.

6. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике: вопросы и ответы. В помощь практическому врачу. М.: Мед. информ. агентство, 2017.

7. Мусина А.З., Сейтмаганбетова Н.А., Жамалиева Л.М. и др. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии // Наука и здравоохранение. 2016. Т. 2. С. 31–41.

8. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации / Под ред. О.Н. Ткачевой. М.: Прометей, 2019.

9. Павличенко С.Н., Леонова М.В., Упницкий А.А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса // Леч. дело. 2017. № 2. С. 18–26.

10. Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М. и др. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста // Ульяновский мед.-биол. журн. 2019. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipragmaziya-u-ambulatornyh-patsientov-pozhilogo-vozrasta> (дата обращения 01.03.2020).

11. Республика Карелия: Статистический ежегодник. Федер. служба гос. стат. Территориальный орган Федеральной службы гос. статистики по Республике Карелия. Петрозаводск: Карелиястат, 2019.

12. Самко Г.Н., Дорофеева В.В. Анализ экономической доступности лекарственных средств в Приднестровской Молдавской Республике // Ремедиум. 2016. № 10. С. 6–10.

13. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста:

та: STOPP/START-критерии // Клин. фармакол. и тер. 2016. № 25. С. 76–81.

14. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // J. Amer. Geriat. Soc. 2019. № 67. P. 674–694.

15. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of Antihistamines // Wld Allergy Organizat. J. 2011. № 4. P. 22–27.

16. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // J. Allergy clin. Immunol. 2011. № 6. P. 1130–1150.

Поступила в редакцию 15.05.2020

После доработки 15.05.2020

Принята к публикации 28.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1181–1185

A. S. Lesonen¹, I.A.Vinogradova¹, E. E. Loskutova²

RESEARCH IN POSSIBILITY OF RATIONAL USE OF ANTIHISTAMINES AMONG ELDERLY PEOPLE FROM THE PERSPECTIVE OF SAFETY AND ECONOMIC ACCESSIBILITY

¹ Petrozavodsk State University, 33 pr. Lenina, Petrozavodsk 185910; e-mail: kuzmanna@mail.ru;

² Peoples' Friendship University of Russia, 6 str. Miklukho-Maklaya, Moscow 117198

The article is devoted to the research in possibility of rational use of antihistamines among elderly people taking into account Beers criteria and STOPP/START criteria which can prevent irrational use of medicines by senior consumers. Antihistamines that are not recommended for elderly people treatment were identified. Economic accessibility of antihistamines allowed for use among people aged 65 and over was evaluated.

Key words: antihistamines, availability of medicines, senior consumers, Beers criteria, STOPP/START criteria

Б. В. Сизуа, В. П. Земляной, С. В. Петров, В. А. Игнатенко, П. А. Котков

СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

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

Несмотря на очевидный прогресс в изучении вопросов лечения распространенных форм вторичного перитонита, ближайшие результаты далеки от удовлетворительных, в особенности у больных старших возрастных групп. В ряде случаев однократного оперативного вмешательства оказывается недостаточно для полноценной санации источника внутрибрюшной инфекции, что побуждает к проведению повторных санационных вмешательств, порядок и сроки выполнения которых на настоящий момент не являются строго регламентированными. Изучена эффективность применения лечебного алгоритма, подразумевающего дифференцированный подход к проведению плановых хирургических санаций в краткие сроки у больных с выраженными патоморфологическими изменениями в брюшной полости. Результаты лечения больных с применением плановых санационных вмешательств продемонстрировали эффективность разработанного алгоритма, позволив снизить общую послеоперационную летальность за счет сокращения удельного веса абдоминального сепсиса в структуре неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: *распространенный перитонит, релапаротомия, лапаростомия*

Несмотря на более чем вековую историю изучения распространенного перитонита, вопросы его лечения остаются одной из наиболее сложных проблем в абдоминальной хирургии, а достигнутые результаты далеки от идеальных. Об этом свидетельствует высокая летальность, достигающая 70% у больных старших возрастных групп с разлитым гнойным перитонитом, сопровождающимся синдромом полиорганного нарушения [1, 5, 6]. Кроме того, неблагоприятный коморбидный фон, зачастую сопутствующий таким пациентам, предрасполагает к развитию системного ответа, увеличивая вероятность развития наиболее тяжелых форм абдоминального сепсиса у пациентов данной группы в 3 раза [8–10]. Результативность лечения в этой ситуации зависит от ряда факторов, наиболее существенным из которых является адекватная санация брюшной полости. В подавляющем большинстве случаев однократное оперативное вмешательство

оказывается достаточным для ликвидации внутрибрюшной инфекции, однако в ряде случаев прогрессирование воспалительных изменений требует повторных вмешательств [3]. Унифицированного подхода к срокам и порядку санационной релапаротомии на настоящий момент не разработано ввиду того, что известные стратегии плановой и релапаротомии «по требованию» не лишены как преимуществ, так и недостатков [2, 4].

Цель работы — улучшение непосредственных результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста с распространенными формами вторичного перитонита путем разработки подхода к выбору хирургической тактики в зависимости от выраженности воспалительного процесса в брюшной полости.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 147 больных старших возрастных групп, которые получали лечение по поводу распространенного вторичного перитонита в хирургических отделениях Елизаветинской больницы (Санкт-Петербург) за период 2013–2019 гг. Эти больные были разделены на две группы: основная — 74 больных, у которых практиковали разработанный лечебный алгоритм в период 2016–2019 гг.; этот подход подразумевал проведение плановой санационной релапаротомии в сроки 1–2 сут у больных с выраженными патоморфологическими изменениями в брюшной полости, объективизация которых осуществлялась путем подсчета индекса брюшной полости (ИБП) и Мангеймского индекса перитонита (МИП); группа сравнения — 73 пациента, в ведении которых применяли стратегию релапаротомии «по требованию» в период 2013–2015 гг.

Сравниваемые группы были сопоставимы по указанным показателям: в обеих группах преобладали женщины (60,8% — в основной, 61,8% — в группе сравнения), средний возраст

в основной группе составил $74,5 \pm 9,3$ года, в группе сравнения — $76,3 \pm 9,6$ года. Таким образом, большая часть больных в обеих группах была представлена женщинами пожилого и старческого возраста — 43 (58 %) и 41 (56,3 %) в основной и группе сравнения соответственно.

В подавляющем большинстве случаев общесоматический фон пациентов был отягощен за счет хронических заболеваний сердечно-сосудистой, легочной, мочевыделительной систем различной степени компенсации. Тяжесть состояния оценивали путем подсчета суммы баллов шкалы АРАСНЕ II, осуществляемого при поступлении больных в отделения реанимации для кратковременной предоперационной подготовки. Результаты подсчета суммированы на рис. 1, исходя из данных которого средние значения АРАСНЕ II статистически не различались в пределах сравниваемых групп, составив $13,8 \pm 5,4$ в основной и $14,2 \pm 5,9$ — в группе сравнения.

Одним из основных признаков, согласно которому осуществляли сравнение больных, была длительность заболевания, которую приблизительно оценивали согласно длительности болевого синдрома от момента его начала до оперативного вмешательства. В ряде случаев сведения о начале болевого синдрома были недоступны ввиду интеллектуально-мнестических расстройств, препятствующих сбору анамнеза. В среднем же длительность перитонита статистически не отличалась в сравниваемых групп, составив $42,3 \pm 27,2$ и $40 \pm 27,6$ ч в основной и группе сравнения соответственно. После поступления в стационар и проведения ряда необходимых обследований больных госпитализировали в реанимационные отделения для предоперационной подготовки, длительность которой определялась степенью полиорганной недостаточности и глубиной нарушений гомеостаза. Учитывая возрастные особенности и наличие в абсолютном большинстве случаев хронических заболеваний различной степени компенсации, итоговые средние значения длительности предоперационной подготовки составили $5,4 \pm 4,2$ ч в основной и $5,1 \pm 4,7$ ч — в группе сравнения.

Объем проведенных первичных хирургических вмешательств определяли степенью тяжести состояния пациента, анестезиологическим риском и данными, полученными интраоперационно. Основным оперативным доступом во всех случаях была срединная лапаротомия. Эндовидеохирургическое вмешательство было осуществлено у 16 (21,6 %) и 13 (17,8 %) больных основной и групп сравнения

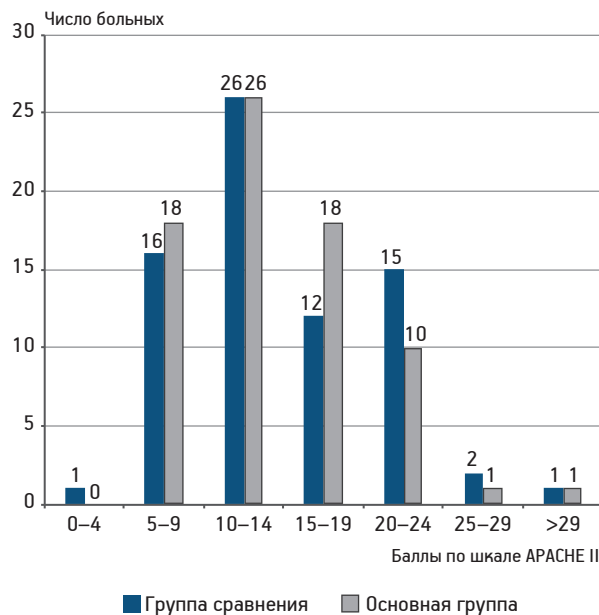


Рис. 1. Распределение больных сравниваемых групп по шкале АРАСНЕ II при поступлении в реанимационные отделения

соответственно с диагностической целью и завершилось конверсией доступа после установки диагноза распространенного перитонита. Оперативный прием сводился к устранению источника перитонита с дальнейшей механической санацией и дренированием брюшной полости. Установка тампонов была осуществлена у 6 (8,1 %) больных основной и 1 (1,3 %) пациента группы сравнения для отграничения инфекционного процесса при наличии нерезектабельных распадающихся опухолей или признаков диффузного кровотечения. Сведения о выполненных операциях суммированы и представлены в табл. 1.

Структура заболеваний, приведших к развитию осложненных форм внутрибрюшной инфекции, была сопоставима в пределах сравниваемых групп статистически и не отличалась существенным образом от литературных данных, за исключением малого удельного веса аппендицита и холецистита в общей структуре заболеваний, что объясняется особенностями хирургических отделений, на базе которых проводилось исследование. Лидирующие позиции занимали онкологические заболевания различных органов брюшной полости, составив 29 (39,2 %) и 23 (31,6 %) случая в основной и группе сравнения соответственно. Второе место в структуре источников вторичного перитонита принадлежало перфоративным язвам различных отделов ЖКТ — 23 (31 %) в основной и 28 (38,3 %) случаев в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 1

Объем выполненных первичных оперативных вмешательств у больных сравнимых групп, абс. число (%)

Первичное оперативное вмешательство	Основная группа, n=74	Группа сравнения, n=73	Всего, n=147
Аппендэктомия	4 (5,4)	4 (5,5)	8 (5,4)
Холецистэктомия	2 (2,7)	2 (2,7)	4 (2,7)
Холецистэктомия с дренированием желчевыводящих путей	2 (2,7)	0	2 (1,3)
Ушивание перфоративной хронической язвы двенадцатиперстной кишки	8 (10,8)	12 (16,4)	20 (13,6)
перфоративной хронической язвы желудка	4 (5,4)	7 (9,6)	11 (7,5)
перфоративной острой язвы тонкой кишки	3 (4,0)	2 (2,7)	5 (3,4)
Пилоропластика	2 (2,7)	3 (4,1)	5 (3,4)
Коло-/энтеростомия	5 (6,8)	7 (9,6)	12 (8,2)
Резекция тонкой кишки	7 (9,5)	5 (5,5)	12 (8,2)
ободочной кишки	20 (27)	24 (34,2)	44 (30)
желудка	6 (8,1)	1 (1,4)	7 (4,8)
Ушивание опухоли желудка по Опелю—Поликарпову	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,3)
Вскрытие, дренирование абсцесса брюшной полости	4 (5,4)	1 (1,4)	5 (3,4)
Другие симультанные вмешательства	6 (8,1)	4 (5,5)	10 (6,8)

Таблица 2

Распределение больных сравнимых групп в соответствии с источником внутрибрюшной инфекции, абс. число (%)

Первичный очаг внутрибрюшной инфекции	Основная группа, n=74	Группа сравнения, n=73	Всего, n=147
Гангренозный аппендицит	5 (6,8)	6 (8,2)	11 (7,5)
холецистит	5 (6,8)	2 (2,7)	7 (4,8)
Перфорация хронической язвы двенадцатиперстной кишки	14 (18,9)	17 (23,2)	31 (21,1)
хронической язвы желудка	3 (4)	6 (8,2)	9 (6,1)
острой язвы тонкой кишки	6 (8,1)	1 (1,4)	7 (4,8)
острой язвы ободочной кишки	0	4 (5,5)	4 (2,7)
Перфорация дивертикула			
тонкой кишки	0	1 (1,4)	1 (0,7)
ободочной кишки	3 (4)	6 (8,2)	9 (6,1)
Некроз опухоли ободочной кишки	20 (27)	15 (20,6)	35 (23,7)
желудка	3 (4)	3 (4,1)	6 (4,1)
желчного пузыря	1 (1,4)	0	1 (0,7)
поджелудочной железы	1 (1,4)	0	1 (0,7)
предстательной железы	2 (2,7)	0	2 (1,4)
матки	2 (2,7)	4 (5,5)	6 (4,1)
мочевого пузыря	0	1 (1,4)	1 (0,7)
Ущемленная грыжа с некрозом тонкой кишки	0	3 (4,1)	3 (2)
Мезентериальный тромбоз с некрозом			
тонкой кишки	3 (4)	0	3 (2)
ободочной кишки	0	4 (5,5)	4 (2,7)
Заворот с некрозом тонкой кишки	1 (1,4)	0	1 (0,7)
Абсцесс почки	1 (1,4)	0	1 (0,7)
Абсцессы брюшной полости	3 (4)	0	3 (2)
Пиосальпинкс	1 (1,4)	0	1 (0,7)

В ходе оперативного вмешательства осуществляли интегральную оценку глубины патоморфологических нарушений в брюшной полости согласно сумме баллов ИБП по В. С. Савельеву и МИП

[1, 7]. Исходя из полученных данных, статистически существенной разницы в указанных показателях выявлено не было, иными словами, тяжесть морфологических изменений в брюшной полости

и уровень органной недостаточности у больных обеих групп были сравнимы.

Резюмируя вышесказанное, обе группы больных не имели значимых статистических различий по возрастным, гендерным признакам, тяжести сопутствующих болезней и характеру основного заболевания, а также глубине патоморфологических изменений в брюшной полости. По завершению первичных оперативных вмешательств все больные были госпитализированы в реанимационные отделения для антибактериальной терапии и коррекции витальных функций. Консервативные мероприятия проводили по стандартизированным схемам и не имели существенных отличий в пределах сравниваемых групп. Дальнейшая же хирургическая тактика, а именно показания к проведению релапаротомии, были различными: в основной группе санационные вмешательства проводили в плановом порядке согласно разработанному алгоритму (рис. 2), в группе сравнения — только при наличии косвенных признаков прогрессирования третичного перитонита. Кроме того, повторные вмешательства в обеих группах предпринимали также при развитии внутрибрюшных осложнений.

Обработку полученных результатов осуществляли с применением статистическими методик, включавших расчет относительных величин, частоты и распределения по обследуемым группам с определением статистически значимых различий между ними. Различия данных считали достоверными в случаях, если p -уровень значимости не превышал 0,05.

Результаты и обсуждение

В группе сравнения релапаротомия была предпринята у 19 (26 %) пациентов, которым суммарно было проведено 26 повторных вмешательств (в среднем $1,4 \pm 0,6$). Из них у 6 больных релапаротомия была осуществлена ввиду появления в послеоперационном периоде признаков перфорации полого органа, у 2 — полной эвентрации, у 1 — некроза колостомы. В 17 случаях показаниями к повторным операциям послужили косвенные признаки третичного перитонита, такие как сохранение мутного отделяемого по дренажу, длительно не разрешающийся парез кишки и прогрессирование септических явлений. Для объективизации последнего фактора оценивали динамику ряда показателей: уровень общего лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, С-РБ и степени органной недостаточности (SOFA). Ретроспективный корреляционный анализ продемонстрировал отсутствие или крайне слабую положительную связь между динамикой упомянутых показателей и вероятностью проведения релапаротомии. В то же время, значения SOFA были максимальны на 4–6-е сутки послеоперационного периода, в связи с чем санационные вмешательства «по требованию» в среднем осуществляли на $4,1 \pm 1,4$ сут послеоперационного периода. Следует отметить, что большей прогностической ценностью в плане определения вероятности релапаротомии обладали МИП и ИБП во время первичного вмешательства: исходя из полученных данных, при превышении ИБП значения в 16 баллов частота релапаротомии существенно возрастала (с 12 до 29,7 %) с сохранением



Рис. 2. Оперативная тактика, применявшаяся в основной группе

указанной тенденции для более высоких значений ИБП. Для МИП аналогичная величина составила 21 балл, ввиду чего указанные значения были приняты как «пороговые» при разработке лечебного алгоритма, применявшегося в основной группе. Характер оперативного вмешательства соответствовал интраоперационным находкам и в 8 случаях ограничивался лаважем брюшной полости, у 18 больных потребовалось расширение объема за счет ушивания перфоративных язв (8), резекции участков тонкой (1), ободочной (1) кишки, устранения эвентрации (1) и др.

В основной группе повторные вмешательства были выполнены 32 больным, общее число релапаротомии составило 51, в среднем $1,6 \pm 1,2$. Согласно разработанному алгоритму, плановые санации были осуществлены у 32 (62,7%) больных, у оставшихся 27 (37,3%) в послеоперационном периоде были диагностированы те или иные формы внутрибрюшных осложнений. Как правило, плановая релапаротомия предпринималась у больных с распространенными формами калового или гнойного перитонита, длительными сроками заболевания и выраженными признаками полиорганной недостаточности, объективизацию указанных критериев осуществляли путем подсчета МИП и ИБП. Следует отметить, что у 8 больных во время плановых санационных вмешательств были выявлены осложнения, не демонстрировавшие каких-либо проявлений в дооперационном периоде, в частности у 4 больных была выявлена перфорация острой язвы, у 3 пациентов — мезентеральный тромбоз различных сегментов верхней брыжеечной арте-

рии, еще у одного обнаружена несостоятельность илеотрансверзоанастомоза.

Планирование релапаротомии, согласно разработанному алгоритму, предполагало необходимость формирования лапаростомы для профилактики компартмент-синдрома, уменьшения биомедиаторной нагрузки и оптимизации дальнейшего доступа к проведению санационных вмешательств. У 28 больных из 32 (87,5%) лапаростома была сформирована полузакрытым способом, подразумевавшим укрытие внутренних органов кожными покровами, у 4 (12,5%) — полуоткрытым, при котором изоляцию внутренних органов осуществляли мажевыми тампонами и полиэтиленовыми пленками. К полуоткрытому способу лапаротомии прибегали при выраженном висцеральном отеке и значительной дилатации кишечных петель (3 больных), а также при существенной потере домена вследствие обширной ущемленной послеоперационной вентральной грыжи (1 пациент).

При релапаротомии значение ИБП подсчитывали повторно для оценки эффективности санационных мер и решения вопроса о необходимости последующих вмешательств (рис. 3). Исходя из полученных данных, ИБП в основной группе был в среднем статистически ниже ($p=0,002$), чем в группе сравнения ($11,1 \pm 5,4$ против $15,6 \pm 5,8$). Данный факт, а также отрицательная динамика показателя *SOFA* в группе сравнения, фиксируемая только на 4–6-е сутки послеоперационного периода, может свидетельствовать о несколько несвоевременном проведении релапаротомии «по требованию», так как изменения лабораторных показателей, вероятно, «запаздывают» по сравнению с прогрессированием патоморфологических изменений в брюшной полости. Эта тенденция послужила аргументом в пользу смещения сроков плановых санационных вмешательств в более ранние временные промежутки, составившие в основной группе $1,7 \pm 0,9$ сут ($4,1 \pm 1,4$ — в группе сравнения).

Критерием прекращения плановой релапаротомии служило снижение ИБП до 15 баллов и ниже при условии завершения всех необходимых реконструктивных этапов. Обоснованный отказ от повторных санационных вмешательств подразумевал, согласно разработанному алгоритму, попытку первичного фасциопластического закрытия брюшной полости. Последняя была успешна у 24 (75%) повторно оперированных больных основной группы и 8 (42,1%) пациентов группы сравнения. Такие существенные различия объясняются

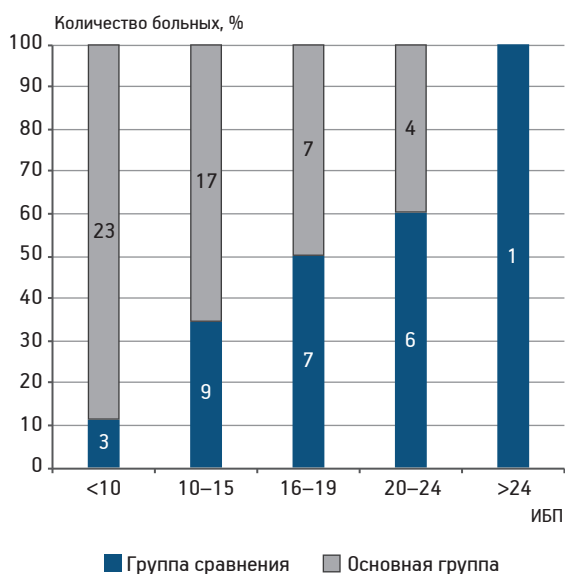


Рис. 3. Значения индекса брюшной полости (ИБП) во время релапаротомии у больных сравниваемых групп

более длительными временными промежутками между первичным оперативным вмешательством и попыткой окончательного закрытия брюшной полости у больных группы сравнения. Это объясняется латерализацией брюшной стенки на фоне длительного отсутствия контакта между мышечно-апоневротическими слоями и исходной гипотрофией указанных тканей у больных преклонного возраста.

Эффективность разработанного алгоритма оценивали согласно частоте и структуре послеоперационных осложнений, длительности полиорганной недостаточности, пребывания в реанимационных отделениях, общему койко-дню и послеоперационной летальности. Перечисленные показатели суммированы в табл. 3.

Неосложненный послеоперационный период имел место у 34 (45,9%) и 38 (52,1%) пациентов основной и группы сравнения соответственно. В остальных случаях зафиксированы различные осложнения, частота и структура которых существенным образом не отличалась в пределах сравниваемых групп и в целом соответствовала литературным данным. Что касается длительности полиорганной недостаточности как одного из ключевых звеньев септического процесса, а также общего и реанимационного койко-дней, то данные показатели статистически были выше в основной

группе, что, вероятно, объясняется большей выживаемостью в основной группе повторно оперированных больных, чьи сроки госпитализации значительно превышали таковые для больных, перенесших одну лапаротомию.

Общая летальность в основной группе была статистически ниже ($p < 0,001$) и составила 40,5% (30 пациентов) против 68,5% (50 больных) в группе сравнения. Таким образом, снижение абсолютного риска летального исхода в основной группе составило 28%, относительного — 41%. Кроме того, следует отметить, что в структуре причин послеоперационной летальности также имелись различия в виде уменьшения удельного веса абдоминального сепсиса как причины неблагоприятного исхода (с 82 до 40%) у больных основной группы. Сравнение с литературными сведениями о летальности больных обследуемых возрастных групп также продемонстрировало эффективность разработанного лечебного алгоритма.

Заключение

Отказ от систематической релапаротомии «по требованию» в пользу плановых санационных вмешательств способствовал снижению общей послеоперационной летальности в 1,7 раза, преимущественно за счет снижения частоты тяжелого абдоминального сепсиса как основной причины не-

Таблица 3

Сравнительная эффективность применения разработанного лечебного алгоритма, абс. число (%)

Показатель		Основная группа, <i>n</i> =74	Группа сравнения, <i>n</i> =73
Послеоперационные осложнения	неосложненное течение	34 (45,9)	38 (52,1)
	нагноение послеоперационной раны	5 (6,8)	6 (8,2)
	bronхолегочные осложнения	5 (6,8)	6 (8,2)
	абсцесс брюшной полости	1 (1,4)	0
	острая язва, осложненная перфорацией	7 (9,5)	6 (8,2)
	мезентериальный тромбоз	5 (6,8)	3 (4,1)
	некроз колостомы	1 (1,4)	1 (1,4)
	ранняя спаечная кишечная непроходимость	0	1 (1,4)
	тромбоэмболия легочных артерий	3 (4,1)	2 (2,8)
	несостоятельность швов полых органов	3 (4,1)	5 (6,9)
	острый инфаркт миокарда	1 (1,4)	1 (1,4)
	полная эвентрация	4 (5,4)	1 (1,4)
	другие	6 (6,8)	9 (12,3)
Койко-день в реанимационных отделениях, сут ($p=0,005$)*		7,4±5,5	3,2±2,7
Общий койко-день, сут ($p=0,004$)*		19,2±11,4	13,2±4,9
Длительность сепсиса, сут($p=0,003$)*		1,7±1,6	3,9±2
Общая летальность, %		40,5	68,5

* Среди выживших больных.

благоприятного исхода. В то же время, следует отметить, что средняя длительность сепсиса и лечения в целом выросли, вероятно, из-за возросшего общего числа оперативных вмешательств, что объясняется большей выживаемостью больных основной группы, подвергавшихся неоднократным оперативным вмешательствам. Частота и структура послеоперационных осложнений у больных сравнимых групп существенным образом не различались и были сопоставимы с литературными данными применительно к возрастным когортам больных, вошедших в исследование. Полученные результаты связаны, вероятнее всего, с некоторой несвоевременностью релапаротомии, осуществляемой «по требованию», так как клинически значимые показания к подобным вмешательствам регистрировались достаточно поздно по сравнению с прогрессией патоморфологических изменений в брюшной полости. В связи с этим, более агрессивная хирургическая стратегия ранней плановой санационной релапаротомии, построенная на изначальном отборе больных с высокими значениями ИБП и МИП, оказалась эффективнее, несмотря на пожилой и старческий возраст больных, который в большинстве клинических случаев способствует принятию более консервативной тактики лечения.

Таким образом, внедрение в клиническую практику хирургической тактики, основанной на планировании санационных вмешательств в течение 1–2 сут после первичной лапаротомии, продемонстрировало свою эффективность при лечении больных пожилого и старческого возраста с распространенными формами перитонита, позволив снизить послеоперационную летальность в 1,7 раза ($p < 0,001$). Таким образом, построение лечебной программы, базирующейся на объективной оценке

патоморфологических изменений в брюшной полости, продемонстрировало свою эффективность и может быть рекомендовано к применению в клинической практике.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита // *Анналы хир.* 2013. № 2. С. 48–54.
2. Салахов Е.К., Власов А.П., Шейранов Н.С. и др. Функциональное состояние сердечной и дыхательной систем при различных способах санации брюшной полости // *Хир. практика.* 2019. Т. 37. № 1. С. 18–22.
3. Щеголев А.А., Товмасын Р.С., Чевокин А.Ю. и др. Третичный перитонит: состояние проблемы и возможные перспективы // *Леч. дело.* 2018. № 4. С. 32–35.
4. Ateama J.J., Ram K., Schultz M.J., Boermeester M.A. External Validation of a Decision Tool To Guide Post-Operative Management of Patients with Secondary Peritonitis // *Surg. Infect. (Larchmt).* 2017. Vol. 18. № 2. P. 189–195.
5. Budamala S., Penugonda A., Prakash G. et al. Evaluation of Various Prognostic Factors in Perforative Peritonitis Management // *J. Evidence Based Med. Healthcare.* 2015. Vol. 2. № 38. P. 6027–6035.
6. Kiewiet J.J.S., Boermeester M.A. Treatment of secondary peritonitis: slow progress // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2009. Vol. 153. A386.
7. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U. et al. Der Mannheim Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intra operative Prognose der Peritonitis // *Chirurg.* 1987. Vol. 58. № 2. P. 84–92.
8. Sartelli M., Viale P., Koike K. et al. WSES consensus conference: Guideline for first-line management of intra-abdominal infections // *Wld J. Emergency Surg.* 2011. № 6. P. 2.
9. Sartelli M., Catena F., Ansaloni L. et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study) // *Wld J. Emergency Surg.* 2013. № 8. P. 1.
10. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50. № 2. P. 133–164.

Поступила в редакцию 08.05.2020

После доработки 02.06.2020

Принята к публикации 15.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1186–1192

B. V. Sigua, V. P. Zemlyanoy, S. V. Petrov, V. A. Ignatenko, P. A. Kotkov

SURGICAL TREATMENT STRATEGY FOR COMMON PERITONITIS IN THE ELDERLY PATIENTS

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: kotkovdr@mail.ru

Despite the obvious progress in the treatment of secondary peritonitis common forms, the results are far from satisfactory, especially among patients of older age groups. In some cases, a single surgical intervention is not enough for a complete elimination of the intra-abdominal infection source, which leads to repeated sanitation interventions, the order and timing of which are currently not strictly regulated. The effectiveness of the treatment algorithm, which considers a differentiated approach to planned surgical interventions in a short time in patients with severe pathomorphological changes in the abdominal cavity, was studied. The results of treatment using planned sanitation interventions demonstrated the effectiveness of the developed algorithm, allowing to reduce the overall postoperative mortality by reducing the proportion of abdominal sepsis in the structure of adverse outcomes.

Key words: *common peritonitis, relaparotomy, laparostomy*

И. А. Степанов^{1,2}, В. А. Белобородов¹, М. А. Шамеева¹,
И. И. Томашов³, Э. С. Саакян⁴, В. Г. Трепезников⁵

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЕМЫХ К ВЫПОЛНЕНИЮ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com; ² Харлампиевская клиника, 664025, Иркутск, ул. Горького, 8; ³ Краевая клиническая больница, 672038, Чита, ул. Коханского, 7; ⁴ Республиканская больница № 2, 677005, Якутск, ул. П. Алексеева, 83А; ⁵ Городская больница № 1, 353910, Новороссийск, ул. Революции 1905 года, 30

Снижение минеральной плотности костной ткани выступает наиболее частой причиной формирования осложнений в отдаленном периоде послеоперационного наблюдения. Цель исследования — изучить распространенность дефицита витамина D у пациентов пожилого возраста, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике. В исследование включены 63 пациента пожилого возраста, госпитализированных в спинальные хирургические клиники для планового оперативного вмешательства по поводу дегенеративных заболеваний шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника (34 женщины, 29 мужчин, средний возраст — 63,6±3,2 года). Построение модели бинарной логистической регрессии показало, что достоверно ассоциированы с наличием дефицита активной формы витамина D у пациентов, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике, следующие параметры: мужской пол, возраст (старше 65 лет), ИМТ (>30 кг/м²) и сахарный диабет. Определение факторов риска, ассоциированных с наличием дефицита витамина D, и исследование маркеров костного метаболизма представляют собой важнейший этап предоперационной подготовки пациентов старшей возрастной группы, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике.

Ключевые слова: позвоночник, дегенеративные заболевания, декомпрессивно-стабилизирующие операции, остеопороз, дефицит витамина D, осложнения

Как известно, основной причиной снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов старшей возрастной группы является прогрессирующий остеопороз [1, 2]. Остеопороз представляет собой полиэтиологическое заболевание, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, состояния желез внутренней секреции, наличия сопутствующих нозологических форм, приема ле-

карственных средств, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [1]. В РФ у лиц старше 50 лет остеопороз встречается у 34 % женщин и 27 % мужчин, а распространенность остеопении составляет 43 и 44 % соответственно [16]. Наличие остеопороза у пациентов старшей возрастной группы приводит к ограничению использования инструментальной стабилизации позвоночного столба [13]. Кроме того, снижение минеральной плотности костной ткани выступает наиболее частой причиной формирования псевдоартроза и мальпозиции стабилизирующих спинальных металлоконструкций в отдаленном периоде послеоперационного наблюдения [3].

Многочисленными исследованиями доказано, что снижение концентрации витамина D в плазме крови ассоциировано с отрицательным балансом Ca²⁺, снижением минеральной плотности костной ткани и, как следствие, развитием остеопороза [9, 20]. Витамин D — жирорастворимый витамин, содержащийся в некоторых продуктах питания, включая кисломолочные продукты, растительное и сливочное масло, яйца, морепродукты, а также печень рыбы и говяжья печень [23]. Синтез витамина D в человеческом организме возможен только в условиях воздействия ультрафиолетового излучения на кожный покров. Для превращения витамина D, поступающего в организм человека из продуктов питания или образующегося под воздействием ультрафиолетового излучения, в активную форму необходимо наличие двух важнейших биохимических реакций — двух этапов гидроксирования. Первая реакция гидроксирования осуществляется преимущественно в гепатоцитах при участии фермента микросом 25-гидроксила-

зы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы — кальцидиола (25-гидроксивитамина *D*). Дальнейшая реакция 1 α -гидроксилирования кальцидиола протекает преимущественно в клетках проксимальных отделов канальцев коркового вещества почек при участии фермента 1 α -гидроксилазы, в результате чего синтезируется физиологически активный *D*-гормон — кальцитриол. Уровень кальцитриола в плазме крови определяется активностью фермента в почках и контролируется ПТГ. Регуляция осуществляется благодаря отрицательной обратной связи между ингибированием фермента высокими концентрациями собственно кальцитриола и факторами роста фибробластов (рисунок) [8].

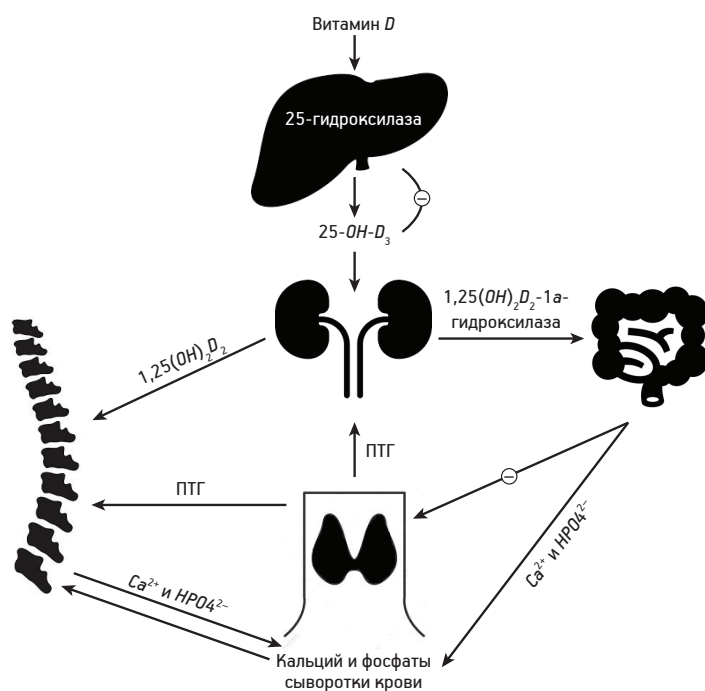
По мнению D. K. Chin и соавт. [5], около 1/3 пациентов старше 50 лет, перенесших оперативные вмешательства на позвоночнике, имели признаки остеопороза. В клинической серии G. E. Stoker и соавт. [22] выявлено, что более чем у 27% респондентов, планируемых к операции заднего поясничного спондилодеза, в предоперационном периоде была отмечена недостаточность уровня кальцитриола в плазме крови. Несмотря на высокую частоту встречаемости остеопороза у пациентов старшей возрастной группы, а также наличие зависимости между данным патологическим состоянием, снижением минеральной плотности костной ткани и дефицитом витамина *D*, определение указанных параметров не является стандартом пред-

операционной лабораторно-инструментальной диагностики в спинальных хирургических клиниках. Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary наглядно продемонстрировал отсутствие исследований, посвященных изучению распространенности дефицита витамина *D* у пациентов старшей возрастной группы. Все это явилось побудительным моментом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — изучить распространенность дефицита витамина *D* у пациентов пожилого возраста, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике.

Материалы и методы

В кросс-секционное мультицентровое исследование включены 63 пациента пожилого возраста, госпитализированные в отделение нейрохирургии Краевой клинической больницы (Чита), Центр экстренной медицинской помощи Республиканской больницы № 2 (Якутск) и отделение нейрохирургии Городской клинической больницы № 1 (Новороссийск) с целью выполнения планового оперативного вмешательства по поводу дегенеративных заболеваний шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника (34 женщины, 29 мужчин, средний возраст — 63,6 \pm 3,2 года). Уровень витамина *D* в плазме крови и значение *T*-критерия по данным остеоденситометрии у обследуемой группы оценивали до оперативного вмешательства и в течение 48 ч после его завершения. В течение всего исследования анализу подвергали следующие хирургические параметры: 1) число оперируемых позвоночно-двигательных сегментов; 2) использование аутокости или костного морфогенетического белка 2 (*Bone Morphogenetic Protein 2, BMP 2*) для достижения полноценного костного блока; 3) вид оперативного вмешательства (первичное/ревизионное). Среди прочих параметров у пациентов анализировали: 1) пол; 2) возраст; 3) расу; 4) ИМТ; 5) статус курения; 6) использование глюкокортикоидных гормонов; 7) наличие сопутствующих соматических нозологических форм.



Метаболизм витамина *D* в организме (объяснение в тексте)

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, предоставили письменные добровольные информированные согласия. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (Иркутск) и соответствует основным положениям Хельсинкской декларации [24].

Непрерывные переменные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений, категориальные переменные — в виде их числа и частоты встречаемости. Для выявления нескорректированной связи между анализируемыми параметрами у пациентов и наличием дефицита витамина *D* проведен однофакторный анализ. Межгрупповое сравнение категориальных переменных выполнено с помощью точного критерия Фишера, непрерывных переменных — с помощью *t*-критерия Стьюдента. Коллинеарность ковариат анализировали с применением коэффициента корреляции Пирсона. Ковариаты, имеющие статистически значимое влияние, при выполнении однофакторного анализа включены в модель бинарной логистической регрессии для определения достоверных факторов, ассоциированных с наличием дефицита витамина *D*. Общую оценку согласованности модели и полученных данных выполняли с помощью теста Хосмера—Лемешова. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Вашингтон, США) и SPSS 22.0 (IBM Corp. Armonk, Нью-Йорк, США). Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика респондентов, включенных в настоящее исследование, представлена табл. 1. Большая часть респондентов (85,71 %) являлись представителями европеоидной расы и лишь 14,28 % — представителями монголоидной расы. Средние значения качества жизни у пациентов по опросникам ODI (Oswestry Disability Index) и NDI (Neck Disability Index) составили $22,4 \pm 8,9$ и $21,5 \pm 7,8$ % соответственно. Наиболее распространенной соматической нозологической формой выступила артериальная гипертензия (57,14 %).

Основные хирургические параметры, анализируемые у данных пациентов, представлены в табл. 2. Более половины пациентов (66,66 %) перенесли оперативные вмешательства на пояснично-крестцовом отделе позвоноч-

Общая характеристика респондентов, включенных в исследование

Параметр	Абс. число (%)
Возраст, $M \pm SD$, лет	63,6 \pm 3,2
Пол	
мужской	29 (46,03)
женский	34 (53,97)
Раса	
европеоидная	54 (85,71)
монголоидная	9 (14,28)
ИМТ, кг/м ²	30,4 \pm 7,5
ODI, $M \pm SD$, %	22,4 \pm 8,9
NDI, $M \pm SD$, %	21,5 \pm 7,8
Использование глюкокортикостероидов	19 (30,15)
Курение	17 (26,98)
Артериальная гипертензия	36 (57,14)
ХОБЛ	13 (20,6)
Сахарный диабет	20 (31,74)

Примечание. *M* — среднее значение; *SD* — стандартное отклонение.

ника по поводу его дегенеративных заболеваний и в 33,33 % случаев выполнены операции на шейном отделе позвоночного столба. Среди выполненных операций на позвоночнике, 57,15 % являлись первичными, у 42,85 % пациентов проведены повторные декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства на шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника. Среднее число оперированных позвоночно-двигательных сегментов составило $1 \pm 1,9$. Значения *T*-критерия шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника по данным остеоденситометрии получены от 17 респондентов и составили $-0,2$ и $-0,6$ соответственно. Стоит отметить, что у данных пациентов не выявлено статистически значимой зависимости между дефицитом витамина *D* и значениями *T*-критерия.

Среднее значение уровня кальцитриола в плазме крови в предоперационном периоде составило $25,2 \pm 11,9$ нг/мл. Необходимо подчеркнуть, что у $1/3$ (30,15 %) пациентов отмечен дефицит витамина *D*. В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов повторно измерено значение витамина *D* в плазме крови и проведено сравнение с предоперационными значениями. При сравнении полученных значений кальцитриола достоверных различий не отмечено.

Проведенный однофакторный анализ показал, что возраст старше 65 лет, мужской пол, ИМТ > 30 кг/м², а также наличие сахарного диа-

Хирургические параметры у обследуемых пациентов, абс. число (%)

Параметр	Все пациенты, n=63 (%)	Уровень витамина D		
		дефицит, n=22, <20 нг/мл	нет дефицита, n=41, ≥20 нг/мл	P
Оперлируемый отдел позвоночника				
шейный	21 (33,33)	5 (22,72)	16 (39,02)	0,71
пояснично-крестцовый	42 (66,66)	10 (45,45)	32 (78,04)	0,65
Число оперлируемых сегментов				
1	47 (74,6)	7 (31,81)	40 (97,56)	0,21
2	14 (22,22)	3 (13,63)	11 (26,82)	0,58
3	2 (3,17)	0 (0)	2 (4,87)	0,43
Использование аутокости	52 (82,53)	21 (95,45)	31 (75,6)	0,58
Использование BMP2	11 (17,46)	2 (9,09)	9 (21,95)	0,32
Вид оперативного вмешательства				
первичное	36 (57,14)	10 (45,45)	26 (63,41)	0,45
ревизионное	27 (42,85)	7 (31,81)	20 (48,78)	0,39

Примечание. BMP2 — костный морфогенетический белок 2 (Bone Morphogenetic Protein 2).

бета и артериальной гипертензии статистически значимо ассоциируются с дефицитом витамина D в плазме крови у пациентов, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике. Результаты однофакторного анализа данных отражены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты однофакторного анализа полученных данных

Параметр	Абс. число (%)
Возраст (старше 65 лет)	0,027*
Пол	
мужской	0,007*
женский	0,114
Раса	
европеоидная	0,184
монголоидная	0,176
ИМТ >30 кг/м ²	0,008*
ODI >25 %	0,254
NDI >22 %	0,313
Использование глюкокортикостероидов	0,611
Курение	0,575
Артериальная гипертензия	0,018*
ХОБЛ	0,776
Сахарный диабет	0,037*

* Отмечено достоверное влияние параметра.

Основываясь на результатах однофакторного анализа, построена модель бинарной логистической регрессии с включением ковариат, которые статистически значимо ассоциированы с наличием дефицита кальцитриола. Согласно модели бинарной логистической регрессии, достоверно ассоциированы с наличием дефицита активной формы витамина D у пациентов, планируемых к выполнению декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника, следующие параметры: мужской пол, возраст старше 65 лет, ИМТ >30 кг/м² и сахарный диабет. Тест Хосмера—Лемешова продемонстрировал высокую степень согласованности построенной модели и полученных данных ($\chi^2=5,681, p=0,417$). В табл. 4 отражены результаты построения модели бинарной логистической регрессии.

В настоящее время декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства являются «золотым» стандартом хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, в том числе и пациентов старшей возрастной группы [21]. Как уже отмечалось выше, среди наиболее распространенных нежелательных явлений, наблюдаемых в отдаленном послеоперационном периоде, выступают псевдоартроз и мальпозиция стабилизирующей спинальной металлоконструкции [7, 25]. М. Etminan и соавт. [10] отметили, что частыми причинами развития обозначен-

**Результаты построения модели
бинарной логистической регрессии**

Параметр	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Возраст старше 65 лет	2,37 (1,76; 5,11)	0,012*
Мужской пол	2,59 (1,31; 5,17)	0,008*
ИМТ >30 кг/м ²	7,59 (1,94; 31,6)	0,006*
Артериальная гипертензия	1,16 (0,51; 2,63)	0,265

* Отмечено достоверное влияние параметра.

ных осложнений являются снижение минеральной плотности костной ткани и прогрессирующий остеопороз. Увеличение продолжительности жизни населения и позднее развитие дегенеративных заболеваний позвоночника приводит к возрастанию числа выполненных операций у пациентов старшей возрастной группы, зачастую имеющих сопутствующие соматические заболевания, в том числе и остеопороз [17]. В исследованиях М. С. Чапу и соавт. [4] наглядно продемонстрировано, что профилактическое применение витамина *D* у женщин в постменопаузальном периоде эффективно снижает частоту встречаемости переломов бедренной кости. Стоит предположить, что такого рода профилактическое использование кальцитриола будет иметь клиническую эффективность у пациентов пожилого возраста, которым планируется выполнение оперативных вмешательств на позвоночном столбе.

В эпидемиологическом наблюдении К. У. Forrest и соавт. [11] показано, что частота встречаемости дефицита витамина *D* у взрослого населения в США составляет 41,6 % при средней его концентрации в плазме крови не более 19,9 нг/мл. Полученные результаты указанного исследования представляются предельно актуальными, так как дефицит активной формы витамина *D* непосредственно отражается на состоянии костной ткани позвоночника и может выступать причиной развития нежелательных явлений у пациентов, которым планируется выполнение операций на позвоночнике. Так, в работе Г. Е. Stoker и соавт. [22] отмечено, что из 350 пациентов, которым выполнены операции ригидной стабилизации позвоночника, у 27 % верифицирован дефицит кальцитриола. Авторы данного исследования также определили, что высокое значение ИМТ (>35 кг/м²), низкий уровень качества жизни пациентов по ODI и NDI (более 27 и 25 % соответственно) и наличие недостаточности витамина *D* достоверно ассоциируются с дефицитом кальцитриола в плазме крови. Аналогичные результаты получены в работе V. M. Ravindra и соавт. [18]. Полученные нами данные во многом согласуются с результатами представленных выше исследований, несмотря на возрастное ограничение обследуемой группы респондентов.

Т. Н. Kim и соавт. [15] изучили распространенность дефицита витамина *D* у пациентов с симптоматическим поясничным спинальным стенозом. Авторы исследования пришли к выводу, что распространенность дефицита активной формы

витамина *D* в плазме крови изучаемой группы пациентов составила 74 %. Также авторы выделили статистически значимые предикторы дефицита кальцитриола у изучаемой когорты респондентов, к которым отнесли наличие сопутствующих соматических патологий, проживание в городе, наличие иррадиации болевого синдрома в нижние конечности и низкая степень инсоляции. Важно отметить, что в указанном исследовании возраст не являлся достоверным предиктором наличия дефицита витамина *D*, несмотря на высокую распространенность данного патологического состояния у респондентов старше 60 лет.

Причины развития недостаточности или гиповитаминоза *D* многочисленны. Одними из таких причин выступают метаболический синдром и ожирение [12, 14, 19]. В работе К. С. Chiu и соавт. [6] доказано, что концентрация кальцитриола напрямую связана с чувствительностью клеток к действию инсулина и функциональной активностью β-клеток. При этом исследователи сделали вывод о том, что гиповитаминоз *D* или снижение концентрации активной формы витамина *D* <20 нг/мл является достоверным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома.

Таким образом, определение факторов риска, ассоциированных с наличием дефицита витамина *D*, и исследование маркеров костного метаболизма представляют собой важнейший этап предоперационной подготовки пациентов старшей возрастной группы, планируемых к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике. Тщательное клиническое и лабораторно-инструментальное исследование необходимо проводить всем пациентам пожилого и старческого возраста, которые госпитализируются в спинальные хирургические клиники. Основной целью обозначенного комплексного предоперационного обследования пациентов старшей возрастной груп-

пы является определение строгих показаний и противопоказаний к выполнению оперативных вмешательств на позвоночнике, снижение количества нежелательных явлений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах и, как следствие, увеличение клинико-экономической эффективности оказания специализированной спинальной хирургической помощи данной возрастной группе населения.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, в исследование включено незначительное количество пациентов, что не могло не отразиться на результатах статистического анализа полученных данных. Во-вторых, нами не изучалась распространенность нежелательных явлений, связанных с установкой стабилизирующих спинальных металлоконструкций, и их связь с дефицитом витамина *D* в отдаленном периоде послеоперационного наблюдения. И, в-третьих, лишь у части респондентов выполнена остеоденситометрия с измерением *T*-критерия шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, что не позволило использовать данный параметр в ходе статистического анализа данных.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование наглядно показало, что частота встречаемости дефицита витамина *D* у пациентов, планируемых к выполнению операций на позвоночнике, составила 30,15%. Достоверными факторами, ассоциированными с наличием дефицита активной формы витамина *D* у изучаемой группы респондентов, выступили мужской пол, возраст старше 65 лет, ИМТ > 30 кг/м² и наличие сахарного диабета. Тем не менее, для более объективной оценки распространенности гиповитаминоза и дефицита кальцитриола, а также определения факторов, связанных с последними, необходимо проведение крупных мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований.

Авторы выражают благодарность за помощь в выполнении работы руководству Иркутского государственного университета в лице ректора докт. мед. наук профессора И. В. Малову и проректора по научной работе докт. мед. наук профессора И. Ж. Семинского.

Все этапы работы выполнены при финансовом участии авторского коллектива. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б. и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение:

Клинические рекомендации (2-е изд.) / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

2. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Пробл. эндокринологии. 2017. Т. 63. № 6. С. 392–426.

3. Breidebach J.B., Koch E.M.W., Bornemann R. et al. Low vitamin D levels affect outcomes of orthopedic spinal surgery: An observational study in clinical practice // Technol. Hlth Care. 2018. Vol. 26. № 2. P. 305–317.

4. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women // New Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. № 23. P. 1637–1642.

5. Chin D.K., Park J.Y., Yoon Y.S. et al. Prevalence of osteoporosis in patients requiring spine surgery: incidence and significance of osteoporosis in spine disease // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18. № 9. P. 1219–1224.

6. Chiu K.C., Chu A., Go V.L. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction // Amer. J. clin. Nutr. 2004. Vol. 79. № 5. P. 820–825.

7. Chun D.S., Baker K.C., Hsu W.K. Lumbar pseudarthrosis: a review of current diagnosis and treatment // Neurosurg. Focus. 2015. Vol. 39. № 4. P. 10.

8. De Dea L. Understanding vitamin D formulations // JAAPA. 2013. Vol. 26. № 10. P. 10–12.

9. Dipaola C.P., Bible J.E., Biswas D. et al. Survey of spine surgeons on attitudes regarding osteoporosis and osteomalacia screening and treatment for fractures, fusion surgery, and pseudoarthrosis // Spine J. 2009. Vol. 9. № 7. P. 537–544.

10. Ertinan M., Girardi F.P., Khan S.N. et al. Revision strategies for lumbar pseudarthrosis // Orthop. clin. North. Amer. 2002. Vol. 33. № 2. P. 381–392.

11. Forrest K.Y., Stuhldreher W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults // Nutr. Res. 2011. Vol. 31. № 1. P. 48–54.

12. Fukumoto S., Ozono K., Michigami T. et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia — proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society // Endocr. J. 2015. Vol. 62. № 8. P. 665–671.

13. Hassanzadeh H., Puvanesarajah V., Dalkin A.C. Medical Management of Osteoporosis for Elective Spine Surgery // Clin. Spine Surg. 2016. Vol. 29. № 4. P. 134–140.

14. Kiess W., Bae Y.J., Penke M. et al. Vitamin D in health and disease: the global threat of vitamin D deficient rickets // J. Pediatr. Endocr. Metab. 2016. Vol. 29. № 4. P. 391–393.

15. Kim T.H., Lee B.H., Lee H.M. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with lumbar spinal stenosis and its relationship with pain // Pain Physician. 2013. Vol. 16. № 2. P. 165–176.

16. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. P. 67–73.

17. Lessing N.L., Edwards C.C. 2nd, Brown C.H. 4th et al. Spinal Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Lumbar Spine Surgery // Orthopedics. 2017. Vol. 40. № 2. P. 317–322.

18. Ravindra V.M., Godzik J., Guan J. et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients Undergoing Elective Spine Surgery: A Cross-Sectional Analysis // Wld Neurosurg. 2015. Vol. 83. № 6. P. 1114–1119.

19. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome // Endocr. Metab. clin. North. Amer. 2014. Vol. 43. № 1. P. 1–23.

20. Schmidt T., Ebert K., Rolvien T. et al. A retrospective analysis of bone mineral status in patients requiring spinal surgery // BMC Musculoskelet. Disord. 2018. Vol. 19. № 1. P. 53.

21. Sonntag V.K., Marciano F.F. Is fusion indicated for lumbar spinal disorders? // Spine (Phila Pa 1976). 1995. Vol. 20. № 24. P. 138–142.

22. Stoker G.E., Buchowski J.M., Bridwell K.H. et al. Pre-operative vitamin D status of adults undergoing surgical spinal fusion // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. Vol. 38. № 6. P. 507–515.

23. Urena-Torres P., Souberbielle J.C. Pharmacologic role of vitamin D natural products // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 12. № 2. P. 278–285.

24. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical re-

search involving human subjects // *J.A.M.A.* 2013. Vol. 310. № 20. P. 2191–2194.

25. Yamashita T., Okuda S., Aono H. et al. Controllable Risk Factors for Neurologic Complications in Posterior Lumbar Interbody Fusion as Revision Surgery // *Wld Neurosurg.* 2018. Vol. 116. P. 1181–1187.

Поступила в редакцию 14.03.2020

После доработки 16.03.2020

Принята к публикации 08.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 6. P. 1193–1199

I. A. Stepanov^{1,2}, V. A. Beloborodov¹, M. A. Shameeva¹,
I. I. Tomashov³, Z. S. Saakyan⁴, V. G. Trepzhenikov⁵

PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN ELDERLY PATIENTS PLANNED FOR SPINE SURGERY

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003,
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com; ² Kharlampiev Clinic, 8 Gorkogo str., Irkutsk 664025;

³ Regional Clinical Hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita 672038; ⁴ Republican Hospital № 2,
83A str. P. Akekseeva, Yakutsk 677005; ⁵ City Clinical Hospital № 1, 30 str. Revolyutsii 1905 Goda,
Novorossiysk 353910

A decrease in bone mineral density is the most common cause of complications in the long-term period of postoperative observation. The purpose of the study was to study the prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients who are planning to perform spine surgical procedures. The study included 63 elderly patients hospitalized in spine surgical clinics in order to perform planned surgical procedures for degenerative diseases of the cervical and lumbar spine (34 women, 29 men, average age 63,6±3,2 years). The construction of a binary logistic regression model showed that the following parameters are reliably associated with a deficiency of the active form of vitamin D in patients who are planning to perform surgical interventions on the spine: male gender, age (over 65 years), body mass index (more than 30 kg/m²) and diabetes. The identification of risk factors associated with the presence of vitamin D deficiency and the study of markers of bone metabolism represent the most important stage in the preoperative preparation of older patients who are planning to perform surgical interventions on the spine.

Key words: spine, degenerative diseases, fusion surgical procedures, osteoporosis, vitamin D deficiency, complications

С. В. Булгакова, Е. В. Тренева, Н. О. Захарова, А. В. Николаева

КАЛЬЦИЙ И ВИТАМИН К: ВЛИЯНИЕ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ И СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: geriatry@mail.ru

Препараты кальция входят в схемы лечения и профилактики низкой минеральной плотности костной ткани. Однако последние научные исследования показали, что дополнительное поступление кальция может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с отложением кальция в эндотелии кровеносных сосудов. Значимость минерализации сосудистой стенки не ограничивается локальным накоплением кальциевых депозитов, но в значительной мере определяется их активирующим влиянием на прогрессирование атеросклероза. Витамин К играет важную роль в гомеостазе кальция, снижает артериальную кальцификацию и артериальную жесткость и, как следствие, оказывает протективный эффект при приеме кальция. В данном обзоре литературы представлена современная информация о кальциевом парадоксе, обсуждаются основные молекулярные механизмы кальцификации сосудов, рассмотрены терапевтические стратегии лечения витамином К₂.

Ключевые слова: кальций, кальциевый парадокс, витамин К, кальцификация сосудов, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

Кальций — макроэлемент, играющий основную роль в функционировании мышечной ткани, клеток миокарда, нервной системы, кожи и костной ткани. В организме человека содержится в среднем 1 000 г кальция, из которого около 99 % находится в скелете в форме гидроксиапатита, составляя 65 % костной массы, 0,51 % — в ткани зубов, 0,51 % — в мягких тканях и лишь незначительное количество содержится в плазме крови и межклеточной жидкости. Многообразие функций кальция в организме обуславливает необходимость в поддержании гомеостаза, точной его концентрации, в связи с чем уровень общего кальция в крови должен находиться в пределах референсных значений 2,15–2,60 ммоль/л, уровень ионизированного кальция — в пределах 1,17–1,33 ммоль/л. Ионизированный кальций служит внутриклеточным посредником в действии ферментов и гормонов, а также участвует в минерализации костей и патологической кальцификации [5, 41].

Основными гормональными медиаторами кальциевого гомеостаза являются ПТГ, витамин D и кальцитонин. ПТГ, вырабатываемый секреторными клетками околощитовидных желез, играет центральную роль в кальциевом гомеостазе [22]. Его координированное воздействие на кости, почки и кишечник обуславливает увеличение концентрации кальция в крови. Физиологическое действие ПТГ заключается в угнетении формирования костной ткани посредством влияния на популяцию остеобластов и остеоцитов. Повышение его уровня в крови приводит к высвобождению инсулиноподобного фактора роста 1 и цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют метаболизм остеокластов и секрецию щелочной фосфатазы и коллагеназы, вследствие чего происходит разрушение костного матрикса. Кроме того, ПТГ активирует канальцевую реабсорбцию катионов кальция, их кишечную абсорбцию, а также экскрецию фосфатов почками. В результате, уменьшается уровень кальция в костях, происходит деминерализация костного матрикса, фосфатов — в плазме крови, повышается концентрация кальция. Кальций-чувствительные рецепторы (CaR), присутствующие на поверхности околощитовидных желез, позволяют определять концентрацию циркулирующего кальция, способствуя модуляции кальция [22, 41].

Витамин D — это жирорастворимый витамин, непосредственно участвующий в кальций-фосфорном обмене. В печени витамин D гидроксилируется до 25(OH)D, основного циркулирующего метаболита витамина D, который измеряется для определения его статуса у конкретного пациента. Циркулирующий 25(OH)D далее метаболизируется почками в его наиболее активную форму 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)D], также известный как кальцитриол. Последний имеет множественные внекостные эффекты, такие как положительное воздействие на иммунную, сердечно-сосудистую системы, липидный обмен, обладает

антиканцерогенными свойствами [5]. Достаточно доказательств того, что витамин *D* снижает риск падений и переломов [16]. Он играет основную роль в регуляции метаболизма кальция за счет увеличения всасывания кальция в кишечнике [48]. В отсутствие витамина *D* всасывается только 10–15 % кишечного кальция, который может быть увеличен до 30–40 % при его наличии [18].

Отложение кальция в формах аморфного фосфата кальция, гидроксипатита и витлокита магния вне скелета называется экстраклеточной кальцификацией [1]. Интересно, что при ряде патологических состояний содержание минерального кальция в костной ткани снижается, в то время как на внекостных участках оно увеличивается, что названо кальциевым парадоксом [2, 8, 44]. Данный факт подтвержден эпидемиологическими данными, сообщающими, что у женщин в постменопаузе и у больных ХБП снижается минеральная плотность костной ткани и, в то же время, отмечается кальцификация сосудов, которая ассоциирована с повышенной сердечно-сосудистой смертностью [1, 2, 8]. Такой парадокс снижения минеральной плотности костной ткани и кальцификации сосудов также был подтвержден в популяционном исследовании у мужчин, предполагая, что он не уникален для женщин и не указывает на конкретную метаболическую аномалию, а носит возраст-ассоциированный характер [17, 47].

По данным ВОЗ, 43 % всего мирового населения и 70 % пожилых женщин испытывают дефицит пищевого кальция и регулярно принимают заместительные препараты [38, 48]. Тем не менее, систематический обзор и метаанализ влияния препаратов кальция, наряду с лечением витамином *D*, показал отсутствие связи с более низкой частотой возникновения переломов у взрослых, ставя под вопрос, способствует ли прием препаратов кальция поддержанию структуры и массы костной ткани [56]. В свою очередь, последние данные свидетельствуют о том, что добавки препаратов кальция увеличивают распространенность инфаркта миокарда, увеличивают риск кальцификации коронарных артерий, сосудов и клапанов сердца [10]. Существенно отличающиеся от кальция из пищевых источников, добавки кальция, как лекарственные препараты, так и биологически активные вещества, вызывают резкое повышение уровня кальция в сыворотке крови в течение первых 6 ч после приема, что может быть связано с возникновением сердечно-сосудистых осложнений

[15, 48]. Краткосрочная гиперкальциемия способствует гиперкоагуляции по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе, вероятно, из-за взаимодействия с тромбоцитами, экспрессирующими чувствительный к кальцию рецептор (*CaSR*) [14]. Долгосрочные эффекты кальциевого парадокса заключаются в кальцификации артерий сердца у лиц старших возрастных групп с хронической ИБС. Кальцификация коронарных артерий в значительной степени влияет на развитие ИБС и определяет ее прогноз после учета традиционных факторов риска, выступая независимым предиктором кардиоваскулярной летальности [12, 17]. Таким образом, несмотря на определенную пользу препаратов кальция для костной ткани, прием кальция дополнительно стал спорным из-за возможного повышенного сердечно-сосудистого риска [6].

Сосудистая кальцификация — сложный процесс клеточной дифференцировки, во многом сопоставимый с остеогенезом и имеющий те же регуляторные белки [3, 5, 10, 36]. Установлено, что компонентами сосудистого кальцификата являются соли кальция, фосфаты, остеопонтин, остеоонектин, остеопротегерин, остеокальцин, костный морфогенный белок, матриксный *Gla*-белок, коллаген I типа, которые характерны для костной ткани [20, 22, 27]. В атеросклеротических бляшках они экспрессируются в сосудистых гладкомышечных клетках (ГМК) и являются маркерами их остеобластической дифференциации. Клетки сосудистой стенки в культуре приобретают остеогенные свойства под влиянием воспалительных и проатерогенных факторов. К числу последних относятся трансформирующий фактор роста бета (*TGF-β*), фосфат и витамин *D*, тогда как остеопонтин является мощным ингибитором остеогенной дифференциации клеток сосудистой стенки и сосудистой кальцификации [9, 21]. Также показано, что интенсивность кальцификации значительно возрастает при сахарном диабете, менопаузе, остеопорозе. Способность активировать остеобластическую дифференциацию сосудистых ГМК и кальцификацию сосудистой стенки является одним из эффектов лептина — фактора развития ожирения, метаболического синдрома [40].

В настоящее время выделяют четыре типа сосудистой кальцификации в зависимости от локализации депозитов кальция: в интиме, меди, кальцификацию клапанов сердца и кальциевую артериолопатию [9]. Медиальная кальцификация также известна как склероз Меккенберга и вклю-

чает кальцификацию сосудистых ГМК в отсутствие предшествующего локального накопления липидов и воспаления. Медиальная кальцификация обусловлена как возраст-ассоциированными, так и патологическими процессами, такими как ХБП, сахарный диабет, приводя в итоге к повышению артериальной жесткости и риску сердечно-сосудистых событий [10, 40]. Кальцификация интимы же связана с образованием атеросклеротических бляшек, и объем подобной кальцификации считается мерой атеросклеротической нагрузки и риском атеротромботических событий [24, 44].

В течение многих лет кальцификация сосудов не считалась клинически значимым процессом, зависящим исключительно от пассивного осаждения кристаллов кальция, однако последние данные свидетельствуют об обратном. Основой сосудистой кальцификации является остеобластоподобная дифференциация сосудистых ГМК. Последние являются ведущим клеточным компонентом меди сосудистой стенки, обеспечивающим структуру и регулирующий тонус и эластичность сосудов при изменениях давления. Кроме того, ГМК вырабатывают специфичные для активации сократительной активности вещества, в том числе актин альфа-гладких мышц, кальпонин и SM22-альфа, что позволяет им регулировать сосудистый тонус. Для выполнения различных функций ГМК обладают высоким уровнем фенотипической пластичности. Известно несколько факторов, влияющих на фенотипирование ГМК: минеральный дисбаланс (повышенный уровень кальция, магния и фосфатов в крови), потеря ингибиторов кальцификации и присутствие стимуляторов кальцификации [10, 36]. Индуцированное кальцием и фосфатом фенотипическое переключение ГМК в сторону остеобластической дифференциации связано с увеличением секреции кальцифицируемых внеклеточных везикул [36].

Кроме ГМК, в сосудистой ткани идентифицированы клетки, которые также могут подвергаться остеобластической дифференциации. Среди них перициты и перицитоподобные клетки в микрососудах и интима аорты, миофибробласты в адвентиции. Все эти клетки относятся к одному фенотипу. Хотя регуляторы подобной дифференциации еще точно не идентифицированы, полагают, что этот процесс регулирует костный морфогенный белок, который экспрессируется в ГМК и обладает мощным остеогенным свойством. Костный морфогенный белок является представителем се-

мейства $TGF-\beta$ и принимает участие в развитии и дифференциации различных клеток и тканей, в частности клеток фенотипа остео- и хондробластов. В настоящее время доказано, что сосудистая кальцификация, сочетающаяся с атеросклерозом, сахарным диабетом, хроническим поражением почек, характеризуется высоким уровнем костного морфогенного белка в крови. В то же время, ГМК высвобождают ингибиторы кальцификации, таким образом эффективно предотвращая самопроизвольную кальцификацию, несмотря на перенасыщение внеклеточного уровня кальция и фосфата [27].

У пациентов с ХБП часто развивается медиальная кальцификация [1, 2]. При ХБП существует сильная положительная корреляция уровня фосфатов в сыворотке и кальцификации сосудов [8]. Кроме того, высокий уровень циркулирующего фосфата был связан с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью как у молодых людей, получающих диализ, так и у пациентов старших возрастных групп с ХБП [43]. *In vitro* повышенный уровень фосфатов приводит к увеличению количества костных маркеров в ГМК, включая остерикс, щелочную фосфатазу (*ALP*) и *Runx2*, и снижению маркеров сократительной способности ГМК [40].

Витамин *K*-зависимые белки также играют важную регулируемую роль в процессе минерализации как в костной ткани, так и в эндотелии сосудов. Остеокальцин вырабатывается исключительно остеобластами и способствует связыванию кальция с костным минеральным матриксом, тогда как матриксный *Gla*-белок (*MGP*) синтезируется ГМК сосудов и хондроцитами для предотвращения эктопической кальцификации. Все витамин *K*-зависимые белки для активации нуждаются в витамине *K*. В проведенных ранее исследованиях было показано, что витамин K_2 замедляет потерю костной массы и прочности кости, предотвращая процесс кальцификации артерий [6, 38]. При недостаточном поступлении витамина *K* с пищей и при ряде патологических состояний предложено добавление витамина *K* в виде препаратов в качестве профилактических мер для снижения кальцификации сосудов [55].

Витамин *K* — жирорастворимый витамин. Он был открыт в 1929 г. датским ученым Хенриком Дамом во время его экспериментов по метаболизму холестерина у цыплят. При кормлении пищей с низким содержанием жиров у цыплят отмечали кро-

воизлияния и увеличение времени свертывания. При обогащении рациона холестерином вышеуказанный параметр приходил в норму. Х. Дам предположил дефицит витамина, необходимого для коагуляции, который он назвал «витамином коагуляции» — витамином K [26]. Известно три изоформы витамина K : витамин K_1 (филлохинон), витамин K_2 (менахиноны) и витамин K_3 (менадион). Витамин K_1 синтезируется растениями и является преобладающей формой витамина K в рационе человека. Витамин K_2 присутствует в ферментированных продуктах, таких как сыр и квашеная капуста. Самым богатым источником витамина K_2 является японское блюдо под названием натто, которое производится из ферментированных соевых бобов с помощью штамма бактерий *Bacillus Subtilis*. Кроме того, витамин K_2 способны синтезировать кишечные бактерии *Lactococcus* и кишечная палочка. Витамин K_2 имеет различные химические варианты (витамеры), менахиноны, МК- n , где « n » обозначает число изопренильных звеньев в боковой цепи. У людей наиболее распространенным МК является короткоцепочечный МК-4, который в основном вырабатывается эндогенно посредством системного превращения K_1 в МК-4. Длинноцепочечные формы МК, от МК-7 до МК-10, синтезируются кишечными бактериями у всех млекопитающих. Различные формы витамина K_2 имеют неодинаковую биодоступность и период полураспада в плазме: МК-7 обладает большей биодоступностью и более длительным периодом полувыведения, чем витамины K_1 и МК-4. Когда число изопренильных звеньев в длине боковой цепи равно 0, это вещество называется витамином K_3 . Витамин K_3 является синтетическим соединением, содержащимся только в добавках, и используется в качестве корма для животных. K_3 является провитамином, который должен быть преобразован в организме в МК-4, чтобы проявлять свою активность [11, 52].

Потребление витаминов K_1 и K_2 варьирует у разных групп населения по всему миру. Витамин K_1 является основным источником витамина K в большинстве западных стран, витамин K_2 — в некоторых азиатских странах, где потребляется ферментированный соевый продукт натто [26].

Витамин K функционирует в качестве кофактора для фермента γ -глутамилкарбоксилазы, который катализирует карбоксилирование глутаминовой кислоты (*Glu*) в γ -карбоксиглутаминовую кислоту (*Gla*). Это γ -карбоксилирование происходит толь-

ко на определенных остатках глутаминовой кислоты в витамин- K -зависимых белках, активируя последние. В крови, костях, дентине, почечных камнях, атеросклеротических бляшках, сперме, поверхностно-активных веществах легких, нервной ткани и моче содержится 14 различных витамин- K -зависимых белков. Витамин- K -зависимые белки, синтезируемые преимущественно в печени, представляют собой факторы свертывания (VII, IX, X, протромбин), белок *C*, белок *S* и белок *Z*. Существует четыре белка трансмембранного семейства *Gla*, *PRGP1*, *PRGP2*, *TMG3* и *TMG4*, функции которых еще не определены. В костной ткани находится три витамин- K -зависимых белка — остеокальцин, матриксный белок *Gla* и белок *S* [52].

Витамин K_2 , в отличие от витамина K_1 , способствует пролиферации стволовых клеток костного мозга (*BMSC*), стимулирует дифференцировку остеобластов, защищая их от апоптоза, и ингибирует дифференцировку адипоцитов. Увеличение числа остеобластов приводит к образованию большего количества остеоцитов, более плотной лакунарной заполненности ими, что способствует уменьшению кортикальной пористости [31]. С другой стороны, витамин K_2 ингибирует образование остеокластов, стимулируя их апоптоз [52]. Таким образом, данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что витамин K_2 оказывает анаболическое действие на костную ткань.

Исследования на животных подтверждают положительное влияние витамина K_2 на костную ткань. Витамин K_2 был использован для лечения остеопороза, вызванного орхидэктомией, приемом глюкокортикоидов, удалением седалищного нерва, диеты с дефицитом магния и кальция у крыс [31, 32]. Результаты этих исследований показывают, что витамин K_2 способен подавлять резорбцию костной ткани за счет ингибирования остеокластов или увеличения активности остеобластов. В целом эффекты от применения витамина K_2 характеризуются повышением минеральной плотности бедренной кости (*BMD*), уменьшением потерь трабекулярной и кортикальной костной массы и увеличением минерализации в поясничных позвонках. Комбинация витамина K_2 с витамином D_3 или бисфосфонатами показала дополнительный протективный эффект при лечении остеопороза по сравнению с лечением только витамином K_2 [46]. Тем не менее, следует отметить, что не все исследования витамина K_2 показали положитель-

ный эффект: он не оказывает защитного действия при остеопорозе, вызванном овариэктомией, однако причина этого до сих пор не ясна [52].

Одно из последних исследований определило функцию непеченочного витамин-*K*-зависимого белка, направленную на профилактику кальцификации сосудов и нормализацию метаболизма костной ткани [37].

Некоторые исследования показали возникший дефицит витамина *K* на фоне приема фосфатсвязывающих препаратов на основе кальция в результате связывания не только фосфатов, но и витамина *K* данными медикаментами, что ассоциировалось в дальнейшем с кальцификацией сосудов [4, 34].

Обойти кальциевый парадокс помогают витамин-*K*-зависимые белки. Было обнаружено, что витамин *D* стимулирует выработку витамин-*K*-зависимых белков, таких как остеокальцин. Примечательно, что совместное применение витамина *K*, кальция и витамина *D* увеличивает минеральную плотность костной ткани и уровень карбоксилированного остеокальцина по сравнению с изолированным назначением витамина *D* и кальция [6, 33, 45]. Остеокальцин является основным неколлагеновым белком, широко представленным в костной ткани и отвечающим за минерализацию скелета. Остеобласты синтезируют остеокальцин, который секретируется во внеклеточный матрикс кости, где он связывается с кристаллами гидроксиапатита. Для выполнения своей физиологической функции остеокальцин должен быть активирован путем карбоксилирования, катализируемого витамином *K*. Полностью карбоксилированный остеокальцин обладает наибольшим сродством к костной ткани и практически не выходит за ее пределы (90%), то есть в системный кровоток, способствуя минерализации костной ткани [57]. Таким образом, концентрация остеокальцина в крови отражает активность остеобластов, скорость формирования костной ткани и является маркером концентрации витамина *K*. В дополнение к карбоксилированию, витамин *K* также может влиять на транскрипцию генов, необходимых для сборки коллагена, участвует в стимуляции синтеза тестостерона и высвобождения инсулина [26, 52].

Матриксный белок *MGP*, открытый в 1983 г., также играет значительную роль в процессах кальцификации. Впервые данный белок был получен из бычьего костного матрикса и назван в честь присутствия остатков гамма-карбоксиглутамата. Вскоре после этого было подтверждено присут-

ствии *MGP* в хрящевой ткани, легких, сердце, почках и сосудах, с самой высокой экспрессией в ГМК и хондроцитах [52]. Лишение активности *MGP* у мышей вызывало прогрессирующую медиальную кальцификацию с последующим повреждением сосуда и смертью большинства животных в течение 6 нед после рождения. Эта животная модель напоминает синдром Кейтеля у человека, вызванный мутацией в гене *MGP*, которая нарушает карбоксилирование *MGP*, вызывая тем самым кальцификацию интимы и медию артерии. Активность *MGP*, как ингибитора кальцификации сосудов, также зависит от карбоксилирования, катализируемого витамином *K*. Некарбоксилированный *MGP* (*ucMGP*) из-за дефицита витамина *K* связан с повышенным риском кальцификации сосудов, и поэтому некоторые исследователи отстаивают необходимость тщательного мониторинга концентрации витамина *K* у пациентов с ХБП [7, 25, 42].

Gla-Rich Protein (GRP) также является витамин-*K*-зависимым белком, секретируемым хондроцитами и определяемым в хряще, костной ткани и сосудах. Впервые данный протеин был описан у осетровых как новый витамин-*K*-зависимый белок, связанный с эктопическими кальцификациями. Несмотря на создание *GRP*-блокированных мышей, его точное молекулярное действие еще предстоит выяснить, так как у этих животных не было выявлено явных дефектов в развитии хряща или костной ткани [53].

До настоящего времени роль *GRP* была определена как регулирующая метаболизм кальция во внеклеточном матриксе [54] и, таким образом, тормозящая эктопическую кальцификацию [53]. Доказано, что *GRP* ингибирует кальцификацию ткани аорты, стимулируя сократительный фенотип ГМК за счет увеличения экспрессии актина α -гладких мышц [53]. Более того, было обнаружено, что *GRP* непосредственно связан с кристаллами фосфата кальция, что позволяет предположить, что это белково-кристаллическое взаимодействие модулирует кальцификацию [54]. Кроме того, *GRP* способствует дифференцировке остеобластов и хондроцитов. Показано, что *GRP* ингибирует фосфат-индуцированную кальцификацию ГМК, что указывает на его роль в регуляции остеохондрогенной дифференцировки ГМК, а дефицит приведет к индуцированной фосфатом кальцификации сосудов и сердечно-сосудистому риску [26, 36].

Исходя из вышеописанного, мы видим, что именно витамин *K* играет важную роль в метабо-

лизме костной ткани, одновременно обеспечивая защиту от эктопической кальцификации, оказывая регулирующее действие на витамин- K -зависимые белки. В связи с этим, можно предположить, что парадокс кальция на самом деле отражает дефицит витамина K .

Наблюдательных исследований, посвященных изучению связи между концентрацией витамина K , эктопической кальцификацией и метаболизмом костной ткани, в популяции проводилось мало. В основном исследовали корреляции потребления с пищей витамина K или сывороточной концентрации маркеров статуса витамина K и частоты переломов как индикатора возрастной потери костной массы. В одном из исследований показано, что у японских женщин в постменопаузе низкое потребление витамина K с пищей было связано с повышенным риском перелома бедренной кости [35]. Другие авторы не обнаружили различий в сывороточных концентрациях витамин- K -зависимых белков у женщин с остеопорозом и без него, а также у женщин в постменопаузе с низкотравматичными переломами в анамнезе и у здоровых. На основании этих данных трудно сделать вывод, что витамин K_2 является защитным фактором для костной ткани, так как в них не учитывали другие пищевые вещества, которые также имеют протективный эффект [50, 52].

В ряде клинических исследований было проверено влияние добавок витамина K_2 и витамин- K -зависимых белков на метаболизм костной ткани. В данных исследованиях использовали дозу 45 мг/сут, что примерно в 150–180 раз превышает рекомендованное суточное потребление витамина K в рационе (250–300 мкг). Эта доза была определена как оптимальная для увеличения костной массы, которую оценивали с помощью микроденситометрии и/или однофотонной абсорбциометрии у женщин в постменопаузе с остеопорозом. Метаанализ 13 исследований показал, что увеличение суточного потребления витамина K_2 и витамин- K -зависимых белков до 45 мг/сут повышает минеральную плотность костной ткани и снижает риск переломов шейки бедренной кости, тел позвонков [19]. Трехлетнее плацебо-контролируемое интервенционное исследование с участием 325 здоровых женщин в постменопаузе показало, что добавки витамина K улучшают прочность костей по сравнению с плацебо [39]. Напротив, плацебо-неконтролируемое исследование на 4 000 японских женщинах в постменопаузе, получавших только

кальций или комбинацию метаболитов витамина K и кальция в течение 3 лет, не выявило различий между группами в отношении частоты переломов тел позвонков [29]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 1 года в США с участием 365 здоровых женщин в постменопаузе с недостаточностью витамина K показало, что прием витамина K_1 в дозе 45 мг/сут не влияет на показатели костной плотности и костного метаболизма [13]. О появлении токсических эффектов при использовании дозы 45 мг/сут не сообщалось [30]. Таким образом, имеются противоречивые результаты относительно влияния витамина K на костную ткань.

Исследования, в которых использовали добавки витамина K и витамина D , всегда демонстрировали положительное влияние на костную ткань — отмечено увеличение костной плотности тел позвонков поясничного отдела у женщин в постменопаузе с остеопорозом [30]. Было показано, что данная комбинация также защищает от потери костной массы у пациентов с хроническим гломерулонефритом, получающих лечение глюкокортикоидами [49]. У женщин с остеопорозом комбинированное введение витамина K и его метаболитов совместно с витамином D достоверно повышает минеральную плотность костной ткани по сравнению с лечением только витамином K_2 [51].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 6 759 участников, выявил, что витамин K_2 играет положительную роль в поддержании и приросте минеральной плотности костной ткани тел позвонков, а также в профилактике переломов у женщин в постменопаузе с остеопорозом. Тем не менее, витамин K_2 не показал никакого эффекта на костную ткань у женщин в постменопаузе без остеопороза [28].

С другой стороны, обнаружено, что адекватное потребление витамина K_2 снижает риск кальцификации сосудов, поскольку он активирует *MGP*, который препятствует отложению кальция в стенках сосудов [20].

В популяционном Роттердамском исследовании изучена взаимосвязь диетического потребления витамина K и кальцификации аорты, сердечных заболеваний и смертности от всех причин у 4 807 здоровых мужчин и женщин старше 55 лет. Исследование показало, что потребление витамина K_2 с пищей, по меньшей мере 32 мкг/сут, без приема витамина K_1 ассоциировано со снижением смертности от сердечно-сосудистых за-

болеваний, связанных с кальцификацией артерий, на 50 %, и снижением смертности от всех причин на 25 % [24].

Эти результаты были подтверждены другим популяционным исследованием с участием 16 000 здоровых женщин 49–70 лет. Через 8 лет анализ данных показал, что высокое потребление природного витамина K_2 было связано со снижением сердечно-сосудистого риска. На каждые 10 мкг диетического витамина K_2 , потребляемого в формах менахинона 7, менахинона 8 и менахинона 9, риск развития ИБС снижался на 9 % [23]. Обследование 564 женщин в постменопаузе продемонстрировало снижение коронарной кальцификации при потреблении витамина K_2 , чего не было обнаружено при потреблении витамина K_1 [12].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании изучали эффекты дополнительного приема менахинона 7 (MenaQ7, «NattoPharma ASA», Novik, Норвегия) в течение 3 лет у группы из 244 женщин в постменопаузе. Обнаружено, что суточной дозы 180 мкг было достаточно для увеличения минеральной плотности костной ткани, прочности костей, эластичности сосудов и снижения сосудистой жесткости. Таким образом, для достижения клинически значимых результатов требуется как минимум 2 года приема добавок [15].

Выводы

На сегодняшний день кальциевые добавки являются чаще всего используемым безрецептурным препаратом для лечения возрастной потери костной массы. Однако растущее беспокойство по поводу побочных эффектов от приема кальция иллюстрирует клиническую дилемму: добавление кальция с витамином D или без него достигается ценой повышенного риска кальцификации сосудов. Клинические исследования показывают, что увеличение потребления витамина K_2 в форме менахинона 7 может быть перспективным дополнением для поддержания нормального метаболизма костной ткани и защиты от кальцификации сосудов у женщин и мужчин старших возрастных групп, повышая безопасность современных методов лечения остеопороза и обеспечивая выход из кальциевого парадокса. Но, несмотря на это, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения целесообразности такой комбинации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О., Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек // Врач. 2012. № 7. С. 2–8.
2. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.П. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Ч. 1. Классификация и патогенез // Нефрология. 2017. Т. 21. № 4. С. 30–39.
3. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 276–289.
4. Карлович Н.В. Вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D3 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек // Леч. дело. 2016. Т. 5. № 51. С. 35–39.
5. Котельников Г.П., Булгакова С.В. Остеопороз: Рук. М., 2009.
6. Куликов В.А., Гребенников И.Н. Роль витаминов D и K в развитии сосудистой кальцификации и атеросклероза // Вестн. ВГМУ. 2012. Т. 11. № 4. С. 5–14.
7. Мелентьева А.А., Барышева О.Ю., Везикова Н.Н., Хейфец Л.М. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 3. С. 102–109.
8. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадии // Клини. нефрол. 2011. № 1. С. 58–68.
9. Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алиханова Н.А., Косматова О.В. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2018. Т. 17. № 4. С. 95–102.
10. Anderson J.J., Kruszka B., Delaney J.A. et al. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // J. Amer. Heart Ass. 2016. Vol. 5. P. 1–14.
11. Beulens J.W., Booth S.L., Van Den Heuvel E.G. et al. The role of menaquinones (vitamin K(2)) in human health // Brit. J. Nutr. 2013. Vol. 110. P. 1357–1368.
12. Beulens J.W., Bots M.L., Atsma F. et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification // Atherosclerosis. 2009. Vol. 203. № 2. P. 489–493.
13. Binkley N., Harke J., Krueger D. et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women // J. Bone Min. Res. 2009. Vol. 24. P. 983–991.
14. Bristow S.M., Gamble G.D., Stewart A. et al. Acute effects of calcium supplements on blood pressure and blood coagulation: secondary analysis of a randomised controlled trial in postmenopausal women // Brit. J. Nutr. 2015. Vol. 114. P. 1868–1874.
15. Bruno R.M., Bianchini E., Fatta F. et al. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation // Cardiovasc. Ultrasound. 2014. Vol. 12. P. 34.
16. Bueno A.L., Czepielewski M.A. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D // Pediat. J. 2008. Vol. 84. P. 386–394.
17. Chung M., Tang A.M., Fu Z. et al. Calcium Intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis // Ann. intern. Med. 2016. Vol. 165. P. 856–866.
18. Clarke N.M., Page J.E. Vitamin D deficiency // Curr. Opin. Pediat. 2012. Vol. 24. P. 46–49.
19. Cockayne S., Adamson J., Lanham-New S. et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 1256–1261.
20. Cranenburg E.C., Vermeer C., Koos R. et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomark-

- er for cardiovascular calcification // *J. Vasc. Res.* 2008. Vol. 45. P. 427–436.
21. Farhat G.N., Newman A.B., Sutton-Tyrrell K. et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults // *Osteop. Int.* 2007. Vol. 18. P. 999–1008.
22. Felsenfeld A.J., Levine B.S. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? // *Clin. Kidney J.* 2015. Vol. 8. P. 180–187.
23. Gast G.C., De Roos N.M., Sluijs I. et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 19. № 7. P. 504–510.
24. Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D.E. et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study // *J. Nutr.* 2004. Vol. 134. № 11. P. 3100–3105.
25. Gröber U., Reichrath J., Holick M.F., Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective // *Dermatoendocrinology.* 2015. Vol. 6. P. e968490.
26. Grzegorz B., Wasilewski G.B., Vervloet M.G., Schurgers L.J. The Bone — Vasculature Axis: Calcium Supplementation and the Role of Vitamin K // *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 6. № 6. P. 1–16.
27. Houben E., Neradova A., Schurgers L.J., Vervloet M. The influence of phosphate, calcium and magnesium on matrix Gla-protein and vascular calcification: a systematic review // *G. Ital. Nefrol.* 2016. Vol. 33. P. 243–251.
28. Huang Z.B., Wan S.L., Lu Y.J. et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Osteop. Int. J.* 2015. Vol. 26. P. 1175–1186.
29. Inoue T., Fujita T., Kishimoto H. et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules // *J. Bone Min. Met.* 2009. Vol. 27. P. 66–75.
30. Iwamoto J. Vitamin K(2) Therapy for Postmenopausal Osteoporosis // *Nutr.* 2014. Vol. 6. P. 1971–1980.
31. Iwamoto J., Matsumoto H., Takeda T. et al. Comparison of the Effect of Vitamin K(2) and Risedronate on Trabecular Bone in Glucocorticoid-Treated Rats: A Bone Histomorphometry Study // *Yonsei Med. J.* 2009. Vol. 50. P. 189–194.
32. Iwamoto J., Matsumoto H., Takeda T. et al. Effects of Vitamin K2 on Cortical and Cancellous Bone Mass, Cortical Osteocyte and Lacunar System, and Porosity in Sciatic Neurectomized Rats // *Calc. Tis. Intern.* 2010. Vol. 87. P. 254–262.
33. Je S.H., Joo N.S., Choi B.H. et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old // *J. Korean Med. Sci.* 2011. Vol. 26. P. 1093–1098.
34. Jansz T.T., Neradova A., Van Ballegooijen A.J. et al. The role of kidney transplantation and phosphate binder use in vitamin K status // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13. P. 1–13.
35. Kaneki M., Hodges S.J., Hosoi T., et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk // *Nutr.* 2001. Vol. 17. P. 315–321.
36. Kapustin A.N., Chatrou M.L., Drozdov I., et al. Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion // *Circ. Res.* 2015. Vol. 116. P. 1312–1323.
37. Kapustin A.N., Schoppet M., Schurgers L.J. et al. Prothrombin Loading of Vascular Smooth Muscle Cell-Derived Exosomes Regulates Coagulation and Calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017. Vol. 37. P. 22–32.
38. Knapen M.H., Braam L.A., Drummen N.E. et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women // *Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 113. P. 1135–1144.
39. Knapen M.H., Schurgers L.J., Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women // *Osteop. Intern.* 2007. Vol. 18. P. 963–972.
40. Lanzer P., Boehm M., Sorribas V. et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives // *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 1515–1525.
41. Minisola S., Pepe J., Piemonte S., Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia // *Brit. med. J.* 2015. Vol. 350. P. 2723.
42. Moe S., Drüeke T., Cunningham J. et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 1945–1953.
43. Palit S., Kendrick J. Vascular calcification in chronic kidney disease: role of disordered mineral metabolism // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20. P. 5829–5833.
44. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox // *Trends molec. Med.* 2009. Vol. 15. P. 405–416.
45. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know // *J. clin. Endocr. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 53–58.
46. Sasaki H., Miyakoshi N., Kasukawa Y. et al. Effects of combination treatment with alendronate and vitamin K(2) on bone mineral density and strength in ovariectomized mice // *J. Bone Min. Metab.* 2010. Vol. 28. P. 403–409.
47. Silk L.N., Greene D.A., Baker M.K. The effect of calcium or calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy males: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2015. Vol. 25. P. 510–524.
48. Tai V., Leung W., Grey A. et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis // *Brit. med. J.* 2015. Vol. 351. P. 4183.
49. Tanaka I., Oshima H. Vitamin K2 as a potential therapeutic agent for glucocorticoid-induced osteoporosis // *Clin. Calcium.* 2007. Vol. 17. P. 1738–1744.
50. Theuwissen E., Smit E., Vermeer C. The Role of Vitamin K in Soft-Tissue Calcification. *Advances in Nutrition // Intern. Rev. J.* 2012. Vol. 3. P. 166–173.
51. Ushiroyama T., Ikeda A., Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women // *Maturitas.* 2002. Vol. 41. P. 211–221.
52. Vamsee D.M., Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2 // *Oral. Dis.* 2017. Vol. 23. № 8. P.1021–1028.
53. Viegas C.S., Rafael M.S., Enriquez J.L. et al. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35. P. 399–408.
54. Viegas C.S., Herfs M., Rafael M.S. et al. Gla-rich protein is a potential new vitamin K target in cancer: Evidences for a direct GRP-mineral interaction // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 340216.
55. Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G. et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial // *Amer. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59. P. 186–195.
56. Zhao J.G., X.-Zeng T., Wang J., Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis // *J.A.M.A.* 2017. Vol. 318. P. 2466–2482.
57. Zoch M.L., Clemens T.L., Riddle R.C. New insights into the biology of osteocalcin // *Bone.* 2016. Vol. 82. P. 42–49.

Поступила в редакцию 02.04.2020
 После доработки 02.06.2020
 Принята к публикации 28.06.2020

S. V. Bulgakova, E. V. Treneva, N. O. Zakharova, A. V. Nikolaeva

**CALCIUM AND VITAMIN K: EFFECTS ON BONE TISSUE AND VASCULAR REMODELING
(LITERATURE REVIEW)**

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru

Calcium preparations are included in the treatment and prevention regimens for low bone mineral density. However, recent scientific studies have shown that additional calcium intake can increase the risk of heart disease, which is associated with the deposition of calcium in the endothelium of blood vessels. The significance of vascular wall mineralization is not limited to local accumulation of calcium deposits, but is largely determined by their activating effect on the progression of atherosclerosis. Vitamin *K* plays an important role in calcium homeostasis, reduces arterial calcification and arterial stiffness and, as a result, has a protective effect when taking calcium. This literature review provides current information about the calcium paradox, discusses the main molecular mechanisms of vascular calcification, and considers therapeutic strategies for vitamin *K*₂ treatment.

Key words: *calcium, calcium paradox, vitamin K, vascular calcification, osteoporosis, bone mineral density*

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2020 г. (Т. 33, № 1–6)

- Al-Ragawi A. M.* 2, 282–288¹
Asiamah N. 1, 153–158; 2, 289–298
Borkey R. 1, 153–158; 2, 289–298
Butranova O. I. 2, 282–288
Cieza E. C. 4, 686–690
Eduafo R. 1, 153–158; 2, 289–298
Fadayevatan R. 3, 576–584
Foroughan M. 3, 576–584
Fujita R. M. 4, 686–690
Guevara M. L. 4, 686–690
Haitani T. 3, 595–599
Kawakami Y. 3, 595–599
Kouveliotis K. 1, 153–158; 2, 289–298
Lizaraso-Soto F. A. 4, 686–690
Lotfi M.-S. 3, 576–584
Oscanoa T. J. 4, 686–690
Parodi J. F. 4, 686–690
Payoun M. 3, 576–584
Pereverzev A. 2, 282–288
Petersen C. 2, 289–298
Romero-Ortuno R. 4, 686–690
Runzer-Colmenares F. M. 4, 686–690
Shibata S. 3, 595–599
Takahashi T. 3, 595–599
Tanaka F. 3, 595–599
Ushkalova E. A. 2, 282–288
Yamagishi T. 3, 595–599
Zyryanov S. K. 2, 282–288
Абдолла Н. 4, 785–795
Агарков Н. М. 1, 82–86; 5, 972–976
Агеносов М. П. 5, 927–933
Аладин Н. В. 4, 778–784
Алексеева Ю. В. 1, 65–73
Ананьева Н. И. 2, 265–272;
 6, 1060–1068
Андонова А. Н. 3, 585–589
Андреева Н. А. 4, 673–679;
 5, 989–995
Андропова Т. А. 2, 273–281
Анисимов В. Н. 1, 34–39; 2, 367–372;
 4, 616–624; 625–645; 5, 809–824;
 825–837
Аничков Н. М. 6, 1116–1121
Аргунова И. А. 2, 331–338
Аристидова С. Н. 1, 62–64
Арстанбекова М. А. 2, 391–396
Арутюнов В. А. 3, 590–594
Арьев А. А. 1, 62–64
Афанасенкова Т. Е. 2, 331–338
Афанасьев С. А. 4, 729–734
Ахмадеева Л. Р. 6, 1088–1094
Ахмедов Т. А. 2, 346–351;
 339–345; 4, 761–764
Ахметшин И. М. 1, 121–126
Ахобеков А. А. 1, 99–106
Бабийчук В. Г. 3, 436–443
Бабьшев В. Ю. 5, 861–869
Бажанова Е. Д. 1, 34–39;
 2, 367–372; 4, 771–777
Баженова Д. С. 2, 331–338
Байков Д. Э. 6, 1088–1094
Баландин А. А. 4, 708–712;
 5, 916–920
Баландин В. А. 4, 708–712;
 5, 916–920
Баландина И. А. 4, 708–712;
 5, 916–920
Баллюзек М. Ф. 1, 99–106
Барканов В. Б. 3, 569–575
Барсуков А. В. 1, 87–91
Бедова М. А. 5, 1002–1006
Белобородов В. А. 6, 1130–1136;
 1193–1199
Белокурова Н. С. 3, 549–554
Беломестнова О. В. 4, 765–770
Бельх Н. А. 2, 256–264
Беляев А. М. 1, 65–73; 2, 228–239
Беляев Н. Н. 4, 785–795
Беляков А. В. 1, 23–33
Березуцкий М. А. 2, 273–281
Бериханова Р. Р. 4, 721–728
Берштейн Л. М. 4, 713–720
Бирючков М. Ю. 5, 964–971;
 6, 1122–1129
Бобошко М. Ю. 3, 549–554;
 5, 885–892
Богданов А. Н. 6, 1150–1157
Богова О. Т. 3, 539–548
Болотова Е. В. 2, 360–366
Бордовский Г. А. 4, 616–624;
 625–645
Борисова Л. В. 6, 1116–1121
Боровкова Т. А. 2, 256–264
Боровкова Т. А. 3, 488–495
Бородулин Д. В. 5, 916–920
Бриш Н. А. 1, 65–73
Бубеев Ю. А. 6, 1043–1049
Буйнов Л. Г. 2, 307–312
Булгакова С. В. 6, 1200–1208
Бурдыгин А. И. 1, 74–81
Буркин М. М. 5, 977–982
Бурняшева А. О. 6, 1080–1087
Бывальцев В. А. 5, 964–971;
 6, 1122–1129
Быков В. Н. 4, 646–656
Бычковская И. Б. 3, 459–470
Вакуленко О. Н. 3, 507–514
Валитова Р. Р. 6, 1088–1094
Вальков М. Ю. 5, 900–907
Вараксин А. Н. 4, 765–770
Васильев А. С. 4, 778–784
Васильев М. А. 1, 137–152
Вашурина М. А. 2, 204–219
Величковский Б. Б. 5, 996–1001
Верхотуров С. О. 6, 1130–1136
Веселов Ю. В. 5, 879–884
Вильгельми И. А. 5, 945–955
Виноградова И. А. 6, 1181–1185
Войтенков В. Б. 5, 1002–1006;
 6, 1088–1094
Волков П. С. 1, 82–86
Волкова В. М. 3, 600–606
Володина И. В. 5, 940–944
Волошин С. В. 6, 1150–1157
Воронина Е. А. 1, 65–73
Гаврилова С. И. 5, 996–1001
Галенко А. С. 5, 854–860
Галкин К. А. 5, 870–878
Гвоздев Н. С. 6, 1107–1115
Гизингер О. А. 4, 695–702;
 6, 1095–1102
Глушков Н. И. 5, 908–915
Голобородько В. Ю. 5, 964–971;
 6, 1122–1129
Голованова Е. Д. 2, 331–338
Головин М. А. 3, 600–606
Голубев А. Г. 2, 397–408
Голубева Е. Ю. 4, 691–694
Голубева Ю. Б. 3, 600–606
Голубцова Н. Н. 1, 40–45;
 2, 313–318; 3, 444–449
Гомзякова Н. А. 2, 265–272;
 6, 1060–1068
Гончаров И. Н. 4, 735–740
Гончарова А. Г. 4, 735–740
Гордиевская Е. О. 1, 165–171
Гордиевская О. В. 1, 165–171
Гордиенко А. В. 1, 121–126

¹ Номер тома, страницы.

- Горшенин Т.Л. 5, 908–915
 Горшкова О.П. 4, 663–672
 Гостева Е.В. 5, 956–963
 Гребенюк А.Н. 4, 646–656
 Грибова Э.П. 4, 657–662
 Григорьева И.А. 2, 220–227
 Григорьева Н.В. 3, 527–533
 Гуляев Н.И. 1, 107–112; 121–126
 Гунин А.Г. 1, 40–45; 2, 313–318;
 3, 444–449
 Гуркало В.К. 2, 240–245
 Гутоп Е.О. 1, 46–54
 Давидян О.В. 6, 1088–1094
 Дворецкий Л.И. 3, 507–514
 Дейнеко В.В. 3, 590–594
 Демин Д.Б. 3, 534–538
 Демура А.Ю. 2, 373–378
 Димова М.Г. 3, 585–589
 Дмитриев В.Н. 4, 673–679;
 5, 989–995
 Дмитриева Т.В. 4, 673–679;
 5, 989–995
 Долгова В.И. 1, 172–178;
 4, 695–702; 6, 1095–1102
 Дробинцева А.О. 4, 741–747
 Дубинина Е.Е. 2, 265–272
 Дубовиченко Д.М. 5, 900–907
 Дудникова А.В. 2, 360–366
 Дулаева С.К. 5, 908–915
 Дурнова Н.А. 2, 273–281
 Дятлова А.С. 1, 46–54
 Егоров А.В. 6, 1122–1129
 Екушева Е.В. 5, 1002–1006;
 6, 1088–1094
 Елисеева Т.А. 3, 507–514
 Елькин А.А. 1, 127–130; 4, 703–707
 Ермилов В.В. 3, 569–575
 Жабина Р.М. 5, 940–944
 Железнов Л.М. 4, 708–712;
 5, 916–920
 Загарских Е.Ю. 2, 385–390
 Задворьев С.Ф. 1, 131–136
 Залуцкая Н.М. 2, 265–272;
 6, 1060–1068
 Зарипова З.А. 6, 1142–1149
 Зарудский А.А. 6, 1103–1106
 Захарова Н.Б. 4, 735–740
 Захарова Н.О. 6, 1200–1208
 Земляной В.П. 6, 1186–1192
 Зенков Н.К. 1, 10–22
 Зиберова А.В. 5, 996–1001
 Зимина Е.Л. 3, 600–606
 Иванов К.Б. 1, 74–81
 Ивко О.М. 3, 429–435; 4, 741–747
 Игнатенко В.А. 6, 1186–1192
 Ильина А.Р. 3, 429–435
 Ильницкий А.Н. 5, 956–963;
 972–976
 Иманалиева Ф.Э. 2, 391–396
 Иорданишвили А.К. 1, 137–152;
 6, 1158–1164
 Ичитовкина Е.Г. 4, 691–694
 Кабанов М.Ю. 5, 908–915
 Каган О.Ф. 5, 927–933
 Кали А. 4, 785–795
 Калинин А.А. 5, 964–971;
 6, 1122–1129
 Калинина О.В. 3, 555–560
 Каляпин Д.Д. 6, 1174–1180
 Каменская О.В. 2, 319–324
 Канат кызы Базира 2, 391–396
 Кандалицева Н.В. 1, 10–22
 Кантемирова Р.К. 1, 179–188;
 3, 590–594; 6, 1174–1180
 Каральник Б.В. 4, 785–795
 Карпин В.А. 3, 479–487
 Каспаров Б.С. 1, 65–73
 Касьмов Р.Х. 1, 65–73
 Каширина Д.Н. 4, 735–740
 Кветной И.М. 4, 741–747
 Келасьев В.Н. 6, 1016–1026
 Келасьев О.В. 2, 220–227
 Ким Л.Б. 3, 450–458
 Ким С.В. 6, 1116–1121
 Кирилочев О.О. 2, 325–330
 Климашева С.Б. 1, 165–171;
 3, 600–606
 Клишкин А.В. 5, 1002–1006
 Клишкова А.С. 2, 319–324
 Кожин П.М. 1, 10–22
 Козина Л.С. 2, 299–306
 Козлов В.В. 6, 1043–1049
 Козлов К.Л. 1, 87–91; 107–112;
 5, 940–944; 6, 1142–1149,
 Коломиец В.И. 5, 972–976
 Кольгина Е.В. 5, 934–939
 Команцев В.Н. 5, 1002–1006
 Комяков Б.К. 5, 934–939
 Кондратьев А.И. 3, 515–526
 Корнеева С.И. 5, 972–976
 Корнилова Н.К. 1, 40–45;
 2, 313–318
 Коротков С.М. 1, 74–81
 Костерина З.В. 1, 165–171
 Котков П.А. 6, 1186–1192
 Кравченко Е.С. 6, 1103–1106
 Красильникова Л.А. 5, 940–944
 Краснова Н.М. 2, 379–384
 Красноштанов В.К. 4, 785–795
 Круглова Л.С. 5, 983–988
 Кручек М.М. 5, 977–982
 Крысюк О.Б. 1, 131–136; 3, 590–594
 Кузнецова Ю.И. 1, 179–188
 Кузник Б.И. 1, 137–152; 159–164;
 6, 1032–1042
 Кузовков В.Е. 6, 1174–1180
 Кузьменко Н.В. 4, 748–760
 Кулакова И.А. 2, 256–264
 Кулик В.В. 3, 436–443
 Курочкина О.Н. 1, 113–120
 Лазарева А.А. 5, 854–860
 Лаптева Е.С. 1, 62–64; 3, 549–554;
 5, 885–892
 Ларина И.М. 4, 735–740
 Левина Г.Ю. 6, 1122–1129
 Леммиш В.В. 5, 893–899
 Леонтьева Д.О. 4, 741–747
 Лесонен А.С. 6, 1181–1185
 Лиленко А.С. 6, 1174–1180
 Лиленко С.В. 6, 1174–1180
 Линькова Н.С. 1, 46–54; 2, 299–306;
 3, 429–435; 4, 741–747
 Лобанов М.Ю. 5, 908–915
 Ломиворотов В.В. 2, 319–324
 Лопатиева С.О. 5, 854–860
 Лоскутова Е.Е. 6, 1181–1185
 Луппов Д.С. 6, 1174–1180
 Лутай Ю.А. 1, 82–86; 5, 972–976
 Лыков А.П. 2, 373–378
 Лысенко А.В. 2, 307–312
 Лысенко Д.С. 2, 307–312
 Маджидова Я.Н. 3, 496–500
 Майбородин И.В. 5, 945–955
 Майбородина В.И. 5, 945–955
 Макрушин А.В. 4, 778–784
 Маматов С.М. 2, 391–396
 Мамонтова А.Г. 6, 1137–1141
 Мамылина Н.В. 4, 695–702;
 6, 1095–1102
 Маркелов В.В. 3, 569–575
 Маркелов М.Ю. 1, 82–86
 Маркелова А.М. 5, 972–976
 Маркелова Е.А. 1, 82–86
 Мартинович Г.Г. 1, 10–22
 Мартынова А.В. 3, 471–478
 Медведев Д.С. 6, 1142–1149
 Медведева Т.В. 5, 854–860
 Меджидова С.Р. 2, 352–359
 Меметов С.С. 1, 189–193;
 4, 657–662
 Меньщикова Е.Б. 1, 10–22
 Мерабишвили В.М. 2, 228–239;
 240–245; 3, 561–568; 5, 900–907;
 6, 1165–1173
 Мерабишвили Э.Н. 2, 240–245;
 3, 561–568; 5, 900–907;
 6, 1165–1173
 Мещанинов В.Н. 3, 488–495
 Мещерякова И.Е. 1, 159–164
 Микаилзаде Г.Ф. 3, 569–575

- Милчева Х. Т. 3, 585–589
Миненко И. А. 4, 721–728
Миронова Е. С. 2, 299–306
Михайлов С. С. 1, 107–112
Михальский А. И. 3, 459–470
Михеева Н. А. 1, 107–112
Мишина Е. А. 4, 765–770
Молчанова Е. В. 5, 977–982
Москалец О. В. 2, 246–255
Мустафин Р. Н. 3, 418–428
Мякотных В. С. 2, 256–264;
3, 488–495; 5, 921–926;
6, 1069–1079
- Назаров П. Г. 5, 838–853
Намазова И. К. 2, 352–359
Наумов А. В. 3, 501–506
Невинович Е. С. 5, 934–939
Незнанов Н. Г. 2, 265–272;
6, 1060–1068
Нестеров В. П. 1, 74–81
Нестеров С. В. 1, 74–81
Николаева А. В. 6, 1200–1208
Нимаев В. В. 2, 373–378
- Обрезан А. Г. 1, 131–136
Огородникова Е. А. 3, 549–554;
5, 885–892
Оконешникова А. К. 6, 1122–1129
Олексюк И. Б. 1, 107–112
Орлик Т. В. 3, 527–533
Орлова Н. С. 6, 1050–1059
Орлова О. А. 1, 46–54
Осипова О. А. 5, 956–963
Осиповская И. А. 3, 507–514
Остапчук Е. О. 4, 785–795
Остапчук Е. С. 2, 256–264;
3, 488–495
Островик М. О. 4, 729–734
- Павлова О. С. 3, 471–478
Павлович И. М. 1, 87–91
Парфенов С. А. 1, 127–130;
4, 703–707
Парфенов Ю. А. 4, 703–707
Парфенова О. А. 6, 1027–1031
Парцерняк А. С. 2, 385–390
Парцерняк С. А. 2, 385–390
Пастушкова Л. Х. 4, 735–740
Пашковский В. Э. 4, 680–685
Первова И. Л. 6, 1016–1026
Перуцкая Е. А. 6, 1103–1106
Перуцкий Д. Н. 6, 1103–1106
Перфильева Ю. В. 4, 785–795
Пестряков Ю. Я. 5, 964–971
Петров А. С. 1, 87–91
Петров С. В. 6, 1186–1192
Петрова В. Н. 4, 657–662
Петрова Е. С. 1, 55–61
Пинелис И. С. 1, 137–152
- Пинелис Ю. И. 1, 137–152
Пискунов Д. П. 2, 346–351
Плисс М. Г. 4, 748–760
Поворозник В. В. 3, 527–533
Полевщиков А. В. 5, 838–853
Поляков А. С. 6, 1150–1157
Полякова В. О. 4, 741–747
Попов И. Ю. 2, 204–219
Попова Е. П. 3, 539–548
Попович И. Г. 2, 299–306
Потемкин В. В. 2, 339–345;
346–351; 4, 761–764
Потиевская В. И. 1, 99–106
Процаев К. И. 1, 65–73; 5, 972–976;
956–963; 6, 1103–1106
Процай Г. А. 2, 385–390
Прудникова О. Г. 6, 1107–1115
Пузин С. Н. 3, 539–548
Пуяткина А. Н. 3, 450–458
Пушкин А. С. 1, 92–98; 2, 339–345;
346–351; 4, 761–764; 6, 1116–1121
- Реброва Т. Ю. 4, 729–734
Редько А. А. 5, 809–824; 825–837
Ризаханов Д. М. 4, 703–707
Ризаханова О. А. 4, 703–707
Рождественская О. А. 5, 956–963
Рожкова И. С. 4, 771–777
Рокицкая Ю. А. 1, 172–178
Роцина И. Ф. 5, 996–1001
Рудницкая Е. А. 6, 1080–1087
Рукавишников С. А. 2, 339–345;
346–351; 4, 761–764; 6, 1116–1121
Русских Г. С. 3, 450–458
Рыбина Е. С. 3, 527–533
Рыжак Г. А. 1, 159–164; 3, 429–435
- Саакян З. С. 6, 1130–1136;
1193–1199
Савина Н. Б. 3, 459–470
Сагинбаев У. Р. 2, 339–345;
2, 346–351; 4, 761–764
Саилова Г. Т. 2, 352–359
Салманова А. Р. 2, 352–359
Санина А. И. 3, 507–514
Сарайкин Д. М. 6, 1060–1068
Сарапульцева Е. И. 3, 459–470
Сатардинова Э. Е. 5, 964–971;
6, 1122–1129
Светкина Е. В. 2, 265–272
Селезнева Н. Д. 5, 996–1001
Селиванов А. Н. 5, 934–939
Семенов Д. Г. 1, 23–33
Семенова Н. В. 4, 680–685
Семенцов К. В. 5, 908–915
Семиглазов В. В. 1, 65–73
Семиглазова Т. Ю. 1, 65–73
Сердюков С. В. 1, 179–188
Сеялова А. С. 2, 379–384
- Сигуа Б. В. 6, 1186–1192
Сиденкова А. П. 2, 256–264;
6, 1069–1079
Сидоренко А. В. 2, 397–408
Сизова И. Л. 6, 1050–1059
Силютин М. В. 6, 1103–1106
Синичкина О. В. 2, 273–281
Скирмонт Е. И. 3, 600–606
Скрипченко Н. В. 5, 1002–1006
Смагин А. А. 2, 373–378
Смагин М. А. 2, 373–378
Смирнов В. С. 6, 1032–1042
Смирнова Л. М. 3, 600–606
Соколова Ю. О. 2, 367–372
Сокоуртов Д. А. 2, 379–384
Соловьев А. Г. 4, 691–694;
6, 1137–1141
Соловьев М. А. 1, 107–112
Солуянов М. Ю. 2, 373–378
Сорокина Л. А. 2, 307–312
Старобина Е. М. 1, 165–171
Степанов И. А. 6, 1130–1136;
1193–1199
Стефанова Н. А. 6, 1080–1087
Сугарова С. Б. 6, 1174–1180
Сухонос Ю. А. 3, 590–594
Сухоруков А. Л. 4, 691–694
Сыркин Л. Д. 6, 1043–1049
Сычев Д. А. 3, 539–548
- Татаринев Д. В. 5, 996–1001
Татарина О. В. 2, 379–384
Телегин И. В. 5, 934–939
Темников М. В. 3, 515–526
Темникова Е. А. 3, 515–526
Теплый Д. Л. 2, 367–372; 4, 771–777
Тийс Е. С. 4, 735–740
Титова Н. Е. 2, 331–338
Ткачева О. Н. 3, 501–506
Ткаченко Е. В. 1, 65–73
Тлеулиева Р. Т. 4, 785–795
Томашов И. И. 6, 1130–1136;
1193–1199
Тополянская С. В. 3, 507–514
Трембач В. В. 2, 360–366
Тренева Е. В. 6, 1200–1208
Трепезников В. Г. 6, 1130–1136;
1193–1199
Третьяков В. В. 5, 921–926
Троцюк Д. В. 6, 1142–1149
Тучков Д. Ю. 1, 87–91
Тыренко В. В. 6, 1150–1157
- Уколова Л. А. 2, 331–338
Улитовский С. Б. 3, 555–560
Урусова М. А. 4, 673–679; 5, 989–995
Усов В. М. 6, 1043–1049
Усольцева Е. Н. 6, 1137–1141

- Ушаков И. Б. 4, 646–656;
6, 1043–1049
- Федорец В. Н. 5, 854–860; 940–944
- Федотова Д. Д. 1, 127–130
- Фесенко Э. В. 5, 956–963
- Фидарова З. Д. 1, 179–188
- Филатова Л. В. 1, 65–73
- Филимонов М. И. 6, 1088–1094
- Финагентов А. В. 4, 616–624;
625–645; 5, 809–824; 825–837
- Фисенко В. П. 3, 539–548
- Хавинсон В. Х. 1, 159–164; 46–54;
2, 299–306; 5, 809–824; 825–837;
6, 1032–1042
- Хайдарова Д. К. 3, 496–500
- Хасанова Н. В. 1, 159–164
- Хейфец В. Х. 5, 927–933
- Хлебникова А. А. 5, 996–1001
- Ховасова Н. О. 3, 501–506
- Ходжаева Д. Т. 3, 496–500
- Хорошнина Л. П. 5, 854–860
- Хуснутдинова Э. К. 3, 418–428
- Хяникяйнен И. В. 5, 977–982
- Цыган Н. В. 1, 107–112
- Цыпшыева О. Б. 3, 450–458
- Цырлин В. А. 4, 748–760
- Чернов Г. И. 5, 879–884
- Чернявский А. М. 2, 319–324
- Чернякина Т. С. 1, 179–188
- Чертюк Н. В. 6, 1095–1102
- Чечушков А. В. 1, 10–22
- Чиков А. Е. 6, 1142–1149
- Чулакова О. А. 3, 471–478
- Чумасов Е. И. 1, 55–61
- Шабров А. В. 4, 616–624; 625–645;
5, 809–824; 825–837
- Шамеева М. А. 6, 1193–1199
- Шаркунов Н. П. 1, 189–193;
4, 657–662
- Шарова А. А. 3, 429–435
- Шемарова И. В. 1, 74–81
- Шепелев В. В. 5, 964–971
- Шмырев В. А. 2, 319–324
- Шумков О. А. 2, 373–378
- Щедрина Л. В. 2, 265–272
- Щербаков А. М. 5, 900–907
- Щурова Е. Н. 6, 1107–1115
- Юсова Ж. Ю. 5, 983–988
- Юцин К. В. 2, 265–272
- Яковлев А. А. 1, 131–136; 2, 379–384
- Яковлев В. А. 1, 87–91
- Яковлев В. В. 1, 87–91; 121–126;
6, 1116–1121
- Янковая Т. Н. 2, 331–338
- Ярин Г. Ю. 5, 945–955

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

Редакционная коллегия журнала «Успехи геронтологии» выражает глубокую благодарность коллегам за их большой и бескорыстный труд по рецензированию статей, поступивших в редакцию в 2020 г. Ваша высокая квалификация, объективность, конструктивность, благожелательность и добрые рекомендации, несомненно, способствовали повышению качества публикуемых работ, укреплению репутации журнала.

С надеждой на продолжение сотрудничества в Новом году –

главный редактор
журнала «Успехи геронтологии»
член-корреспондент РАН В. Н. Анисимов

Опубликованные в 2020 г. статьи рецензировали:

- | | |
|---|--|
| Абашидзе Аслан Хусейнович (Москва) | Гуляев Алексей Викторович (Санкт-Петербург) |
| Азин Александр Леонидович (Йошкар-Ола) | Гунин Андрей Германович (Чебоксары) |
| Азнабаев Равиль Ахметзянович (Уфа) | Дворецкий Леонид Иванович (Москва) |
| Анисимов Владимир Николаевич (Санкт-Петербург) | Джапаридзе Людмила Александровна (Санкт-Петербург) |
| Аничков Николай Мильевич (Санкт-Петербург) | Дмитриева Александра Владимировна (Санкт-Петербург) |
| Артемьева Анна Сергеевна (Санкт-Петербург) | Долгова Валентина Ивановна (Челябинск) |
| Арутюнян Александр Вартанович (Санкт-Петербург) | Дубинина Елена Ефимовна (Санкт-Петербург) |
| Арьев Александр Леонидович (Санкт-Петербург) | Дубров Вадим Эрикович (Москва) |
| Бажанова Елена Давыдовна (Санкт-Петербург) | Ермилов Виктор Владимирович (Волгоград) |
| Балдуева Ирина Александровна (Санкт-Петербург) | Жаринов Геннадий Михайлович (Санкт-Петербург) |
| Баллюзек Марина Феликсовна (Санкт-Петербург) | Жданов Дмитрий Александрович (Росток, Германия) |
| Баранов Владислав Сергеевич (Санкт-Петербург) | Жулина Наталия Ивановна (Нижний Новгород) |
| Барановский Андрей Юрьевич (Санкт-Петербург) | Залуцкая Наталия Михайловна (Санкт-Петербург) |
| Барбагалло Марио (Италия, Палермо) | Захарова Наталья Олеговна (Самара) |
| Бахидзе Елена Вильевна (Санкт-Петербург) | Зырянов Сергей Кенсариневич (Москва) |
| Башкирева Анжелика Сергеевна (Санкт-Петербург) | Иванов Сергей Викторович (Сыктывкар) |
| Берштейн Лев Михайлович (Санкт-Петербург) | Иванов Сергей Дмитриевич (Санкт-Петербург) |
| Благодравов Михаил Львович (Москва) | Илюха Виктор Александрович (Петрозаводск) |
| Бланк Михаил Аркадьевич (Санкт-Петербург) | Ильницкий Андрей Николаевич (Москва) |
| Богданова Елена Александровна (Санкт-Петербург) | Иорданишвили Андрей Константинович (Санкт-Петербург) |
| Богомолов Олег Алексеевич (Санкт-Петербург) | Кантемирова Раиса Кантемировна (Санкт-Петербург) |
| Бойко Евгений Рафаилович (Сыктывкар) | Караваева Татьяна Артуровна (Санкт-Петербург) |
| Борисенков Михаил Федорович (Сыктывкар) | Карпищенко Сергей Анатольевич (Санкт-Петербург) |
| Боровкова Наталья Юрьевна (Нижний Новгород) | Кветной Игорь Моисеевич (Санкт-Петербург) |
| Бубнова Наталья Алексеевна (Санкт-Петербург) | Келасьев Вячеслав Николаевич (Санкт-Петербург) |
| Бывальцев Вадим Анатольевич (Иркутск) | Ким Лена Борисовна (Новосибирск) |
| Василенко Ирина Анатольевна (Москва) | Козина Людмила Семеновна (Санкт-Петербург) |
| Васильева Анна Владимировна (Санкт-Петербург) | Козлов Андрей Петрович (Санкт-Петербург) |
| Веселов Юрий Витальевич (Санкт-Петербург) | Козлов Кирилл Ленарович (Санкт-Петербург) |
| Викторова Инна Анатольевна (Омск) | Колосова Наталия Гориславовна (Новосибирск) |
| Виноградова Ирина Анатольевна (Петрозаводск) | Кольтовер Виталий Кимович (Черноголовка,
Московская обл.) |
| Войтенков Владислав Борисович (Санкт-Петербург) | Корневский Андрей Валентинович (Санкт-Петербург) |
| Галагудза Михаил Михайлович (Санкт-Петербург) | Кременцова Анна Владимировна (Москва) |
| Галкин Константин Александрович (Санкт-Петербург) | Куликов Александр Владимирович (Пущино) |
| Глотов Олег Сергеевич (Санкт-Петербург) | Куприянова Татьяна Андреевна (Чудово) |
| Голубев Алексей Георгиевич (Санкт-Петербург) | Кучинотта Доменико (Болонья, Италия) |
| Голубева Елена Юрьевна (Архангельск) | Лаптева Екатерина Сергеевна (Санкт-Петербург) |
| Голубцова Наталья Николаевна (Чебоксары) | Линькова Наталия Сергеевна (Санкт-Петербург) |
| Гончарова Надежда Дмитриевна (Сочи) | Луговая Елена Александровна (Магадан) |
| Горшунова Нина Корниловна (Курск) | Лысенко Алла Викторовна (Ростов-на-Дону) |
| Грибанов Анатолий Владимирович (Архангельск) | |
| Григорьева Ирина Андреевна (Санкт-Петербург) | |

Макрушин Андрей Валентинович (пос. Борок, Ярославская обл.)	Самсонов Владимир Владимирович (Москва)
Мендель Ольга Игоревна (Москва)	Сафарова Гаянэ Леоновна (Санкт-Петербург)
Меньщикова Елена Брониславовна (Новосибирск)	Сафонова Юлия Александровна (Санкт-Петербург)
Мерабишвили Вахтанг Михайлович (Санкт-Петербург)	Сельков Сергей Алексеевич (Санкт-Петербург)
Мещанинов Виктор Николаевич (Екатеринбург)	Серииков Антон Анатольевич (Санкт-Петербург)
Микляева Анастасия Владимировна (Санкт-Петербург)	Серпов Владимир Юрьевич (Санкт-Петербург)
Михайлова Ольга Николаевна (Санкт-Петербург)	Сидоренко Александр Васильевич (Вена, Австрия)
Москалев Алексей Александрович (Сыктывкар)	Сизова Ирина Леонидовна (Санкт-Петербург)
Мустафин Рустам Наилевич (Уфа)	Смирнов Алексей Владимирович (Волгоград)
Мякотных Виктор Степанович (Екатеринбург)	Смирнова Ирина Олеговна (Санкт-Петербург)
Никитин Константин Александрович (Санкт-Петербург)	Смолькин Антон Александрович (Москва)
Один Виталий Иванович (Санкт-Петербург)	Солдатова Людмила Николаевна (Санкт-Петербург)
Оловников Алексей Матвеевич (Москва)	Соловьёв Андрей Горгоньевич (Архангельск)
Ордян Наталья Эдуардовна (Санкт-Петербург)	Солонин Юрий Григорьевич (Сыктывкар)
Павлов Константин Иванович (Санкт-Петербург)	Струков Евгений Леонидович (Санкт-Петербург)
Павлова Ирина Анатольевна (Томск)	Татарина Ольга Викторовна (Якутск)
Панченко Андрей Владимирович (Санкт-Петербург)	Терёшина Елена Владимировна (Москва)
Парфенов Владимир Анатольевич (Москва)	Точильников Григорий Викторович (Санкт-Петербург)
Парфенова Оксана Анатольевна (Санкт-Петербург)	Трофимова Светлана Владиславовна (Санкт-Петербург)
Первова Ирина Леонидовна (Санкт-Петербург)	Финагентов Анатолий Вячеславович (Санкт-Петербург)
Петрищев Николай Николаевич (Санкт-Петербург)	Финагетова Надежда Викторовна (Санкт-Петербург)
Полевщиков Александр Витальевич (Санкт-Петербург)	Халявкин Александр Викторович (Москва)
Попов Игорь Юрьевич (Санкт-Петербург)	Хейфец Владимир Хононович (Санкт-Петербург)
Попович Ирина Григорьевна (Санкт-Петербург)	Хорошинина Лидия Павловна (Санкт-Петербург)
Проценко Светлана Анатольевна (Санкт-Петербург)	Цырлина Евгения Владимировна (Санкт-Петербург)
Прощаев Кирилл Иванович (Москва)	Черниговская Елена Валерьевна (Санкт-Петербург)
Раджабова Замира Ахмедовна (Санкт-Петербург)	Чернышева Марина Павловна (Санкт-Петербург)
Решетова Татьяна Владимировна (Санкт-Петербург)	Шатило Валерий Брониславович (Киев (Украина))
Романенко Николай Александрович (Санкт-Петербург)	Шпаков Александр Олегович (Санкт-Петербург)
Рыжак Галина Анатольевна (Санкт-Петербург)	Юрова Мария Николаевна (Санкт-Петербург)
	Яшин Анатолий Иванович (Северная Каролина, США)

В шести номерах журнала, вышедших в 2020 г., опубликовано 149 статей, авторами которых были 476 человек. Из общего числа 258 рукописей, поступивших в редакцию за период с ноября 2019 г. по ноябрь 2020 г., было принято в печать 176, отклонено – 65.

Публикационная активность журнала «Успехи геронтологии»
по данным Российского индекса научного цитирования

Показатель	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число статей в РИНЦ	115	115	123	122	135	140
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ	0,840	0,738	0,574	0,681	0,718	0,864
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников	1,080	1,022	1,170	1,239	1,098	1,298
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ	0,736	0,682	0,729	0,933	0,767	1,043
Общее число цитирований журнала в текущем году	626	596	696	828	776	1014
Число авторов	328	317	362	372	406	440
Число просмотров статей за год	7344	6464	18 606	23 582	15 841	14870

Источник – <https://elibrary.ru> (дата скачивания 01.10.2020 г.)

Журнал «Успехи геронтологии» занимает 42-е место из 7 963 журналов в рейтинге SCIENCE INDEX за 2019 г. по тематике «Медицина и здравоохранение».



ПАНАКСОД®

ИСТОЧНИК ФЕРМЕНТА СУПЕРОКСИДДИСМУ- ТАЗЫ В СТАБИЛЬНОЙ ФОРМЕ

Выходит в обновленном дизайне упаковки

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 4Б,
офис 254
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru



**ОФИЦИАЛЬНОЕ
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО
В ЕВРОПЕ**
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2-9
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

www.peptidesco.com

