

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2024
Том
Vol. 37

Advances in Gerontology Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Услуги информационно-инновационного
типа для пожилых

Важность проведения лабораторного
мониторинга концентрации дигоксина
у лиц старших возрастных групп

Эпигенетический дисбаланс и развитие
остеоартрита



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ ADVANCES IN GERONTOLOGY



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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 7, № 4

Editorial Board:

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

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

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

Interventions in aging

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

Demography of aging

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

Social and behavior gerontology

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

Clinical gerontology

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

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2024

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 7, № 4

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

Биология старения

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

Профилактика старения

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

Демография старения

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

Социальная и поведенческая геронтология

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

Клиническая геронтология

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

Выходит с 1997 г.

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

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. 2024. Т. 37, № 4. 154 с., ил.

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Г.А. РЫЖАК

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

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

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

Подписано в печать 19.09.2024 г. Формат бумаги 60×90 ¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 19.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Шестакова Н.Н., Джанелидзе М.Г., Скворцова М.Б.
Услуги для пожилых как сегмент серебряной экономики в мегаполисе: экспертная оценка. Часть 2

Рютина А.В., Кодрул Е.Н., Калинин Д.С.,
Попадюс Д.А., Раевский К.П.

Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов (обзор литературы)

Яковлев А.А., Рыжак Г.А., Пушкин А.С.

Раннее измерение концентрации дигоксина в сыворотке крови для прогнозирования нежелательных явлений у больных старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Кантор В.З., Немирова Н.В., Колосов А.Б.

Инвалиды по зрению пожилого возраста: удовлетворенность жизнью и ее предикторы

Первышин Н.А., Булгакова С.В., Ладыгина А.А.

Эпидемиологический анализ коморбидных заболеваний, определяющих прогноз пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа

Загоруйко А.А., Дадашов М.С., Космина К.О.,
Бабаназарова А.Б., Губайдулина Э.И., Расулов М.Н.,
Раевский К.П.

Кишечная микробиота и хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста: патогенетическая взаимосвязь и точки воздействия терапии

Мустафин Р.Н.

Эпигенетические механизмы взаимосвязи остеоартрита со старением

Кирик О.В., Суфиева Д.А., Федорова Е.А.,
Григорьев И.П., Коржевский Д.Э.

Возрастные изменения сосудистого сплетения головного мозга включают очаговый фиброз его ворсинок

Шевченко Ю.Ф., Горелик С.Г., Процаев К.И.,
Багдасарян К.С., Курганская О.Н., Некрасевич Я.А.,
Маслов К.Г., Мамонтов Д.С.

Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы как дополнительные критерии при диагностике саркопении

Осипова О.А., Лыков Ю.А., Васильева Л.В., Гостева Е.В.,
Андреева В.В., Шепель Р.Н., Литвинов М.С.

Оценка выраженности оксидативного стресса и инфламейджинга у больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, перенесших ишемический инсульт

Белова Ю.И., Зубарева Т.С., Панфилова А.С.,
Федорина А.И., Миронова Е.С.

Инфламейджинг: сигнальная роль белка p65 из семейства NF-κB

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

Медианный возраст пациентов в проекции эпидемиологического показателя

326 Shestakova N.N., Djanelidze M.G., Skvortsova M.B.

Services for the elderly as a segment of the silver economy in the megalopolis: expert assessment. Part 2

334 Ryutina A.V., Kodrul E.N., Kalinin D.S.,
Popadius D.A., Raevskii K.P.

Features of gastroesophageal reflux disease in elderly patients (literature review)

344 Yakovlev A.A., Ryzhak G.A., Pushkin A.S.

Early measurement of digoxin concentration in blood serum to predict adverse events in older age groups with chronic heart failure and atrial fibrillation

352 Kantor V.Z., Nemirova N.V., Kolosov A.B.

Elderly visually disabled: life satisfaction and its predictors

363 Pervyshin N.A., Bulgakova S.V., Ladygina A.A.

Epidemiological analysis of comorbid diseases determining the prognosis of an elderly patient with type 2 diabetes mellitus

373 Zagorul'ko A.A., Dadashov M.S., Kosmina K.O.,
Babanazarova A.B., Gubaydulina E.I., Rasulov M.N.,
Raevskii K.P.

Intestinal microbiota and chronic heart failure: association and targets of influence of therapy

383 Mustafin R.N.

Epigenetic mechanisms of the interrelations of osteoarthritis with aging

392 Kirik O.V., Sufieva D.A., Fedorova E.A.,
Grigorev I.P., Korzhevskii D.E.

Age-related changes in the choroid plexus of the brain include focal fibrosis of its villi

397 Shevchenko Yu.F., Gorelik S.G., Praschayeu K.I.,
Bagdasaryan K.S., Kurganskaya O.N., Nekrashevich Ya.A.,
Maslov K.G., Mamontov D.S.

Markers of cardiovascular system damage as additional criteria for the diagnosis of sarcopenia

404 Osipova O.A., Lykov Yu.A., Vasilyeva L.V., Gosteva E.V.,
Andreeva V.V., Shepel R.N., Litvinov M.S.

Assessment of the severity of oxidative stress and inflamaging in elderly patients with COPD who have suffered an ischemic stroke

410 Belova Yu.I., Zubareva T.S., Panfilova A.S.,
Fedorina A.I., Mironova E.S.

Inflamaging: the signaling role of p65 protein from the NF-κB family

415 Saginbaev U.R., Akhmedov T.A., Rukavishnikov N.A.

Median age of patients in the projection of the epidemiological indicator

Лоскутова А.Н., Аверьянова И.В.

Возраст-ассоциированная динамика артериального давления и показателей дисперсионного картирования электрокардиограммы в сопоставлении с трендом смертности от болезней системы кровообращения у жителей Магадана

Агарков Н.М., Попова Н.В., Коровин Е.Н., Курзин М.Л.

Связь экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации с хемокинами слёзной жидкости у пожилых пациентов

Меркулова Г.А., Пестрякова Я.Ф.

Применение метода функционально-топической диагностики для выявления патологического процесса у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

Турсуметова Д.Р., Хан Ю., Ткачёва Л.В., Раевский К.П.

Роль и особенности микробиоты кишечника при болезни Альцгеймера

Токарская Л.В., Дорогина О.И., Борисенков М.Ф.

Использование кинотерапии в психокоррекционной работе с пожилыми людьми

Айдумова О.Ю., Гаранин А.А.

Возможности телемедицины для наблюдения за пациентами с синдромом старческой астении

419

Loskutova A.N., Averyanova I.V.

Age-associated dynamics in blood pressure and dispersion mapping of the electrocardiogram in comparison with the incidence of mortality from circulation system diseases in residents of Magadan

430

Agarkov N.M., Popova N.V., Korovin E.N., Kurzin M.L.

The relationship of exudative age-related macular degeneration with lacrimal fluid chemokines in elderly patients

436

Merkulova G.A., Pestryakova Ya.F.

Application of the functional-topical diagnostic method to identify the pathological process in patients with age-related macular degeneration

442

Tursumetova D.R., Khan Y., Tkacheva L.V., Rayevskii K.P.

The role and features of the gut microbiota in Alzheimer's disease

453

Tokarskaya L.V., Dorogina O.I., Borisenkov M.F.

Using of the film therapy in psychocorrective work with the elderly

463

Aydumova O. Yu., Garanin A.A.

Telemedicine capabilities for monitoring patients with fragility

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статью направляют в редакцию в электронном виде по e-mail: galina@gerontology.ru; mmv_ag@mail.ru.
2. Статья может быть подана на русском или английском языке.
3. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
4. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
5. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
6. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
7. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректуре авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
8. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контраст-

ными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей отдельными файлами в формате исходной программы. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).

9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
12. В соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (/), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предположений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (doi); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть по-

мещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.

14. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов: а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи); б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований); в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди); г) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
15. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адре-

са 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; отски выносятся 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
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)
АКТГ	—	адренкортикотропный гормон
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)
АФК	—	активные формы кислорода
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГТФ	—	гуанозинтрифосфорная кислота
ДАД	—	диастолическое артериальное давление
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких
ИМТ	—	индекс массы тела

ИФА	—	иммуноферментный анализ
КТ	—	компьютерная томография
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности
МДА	—	малоновый диальдегид
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)
МНО	—	международное нормализованное отношение
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
САД	—	систолическое артериальное давление

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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</i> , <i>IgD</i> , <i>IgE</i> , <i>IgG</i> , <i>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>

Н.Н. Шестакова, М.Г. Джанелидзе, М.Б. Скворцова

УСЛУГИ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ КАК СЕГМЕНТ СЕРЕБРЯНОЙ ЭКОНОМИКИ В МЕГАПОЛИСЕ: ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА. ЧАСТЬ 2*

Институт проблем региональной экономики РАН, 190013, Санкт-Петербург, ул. Серпуховская, 38,
e-mail: nnshestakova@gmail.com

В статье авторы продолжают исследование сектора услуг для пожилых как сегмента рынка серебряной экономики. В ходе экспертного опроса были выделены услуги, которые было бы целесообразно предоставить гражданам старших возрастов. В частности, отчетливо просматривается блок «услуги информационно-инновационного типа». Выявлена перспективность — с учетом имеющихся в Санкт-Петербурге ресурсов — налаживания в городе медицинского туризма. Установлена необходимость коррекции действующего механизма получения информации о возможностях социальной защиты и поддержки, предоставляемых в Санкт-Петербурге, в направлении усиления его доступности для пожилых людей и их близких.

Ключевые слова: серебряная экономика, экономическое развитие, услуги для пожилых, рынок услуг серебряной экономики, потенциал рынка, региональная среда, услуги инновационного характера

Вниманию читателей представлены результаты исследования темы развития серебряной экономики, ее специфического сегмента, ориентированного на удовлетворение нужд и потребностей лиц старших возрастных групп.

Появившаяся в середине XX в. концепция успешного старения [12, 13], предполагающая сохранение умственных и физических потенций старших поколений на более длительный период, была конкретизирована на рубеже XX—XXI вв. в понятии активного старения [2], подразумевающего расширение социально-экономических потенций и возможностей пожилых. Этот подход в настоящее время является международнопринятым, в том числе ООН [15] и ВОЗ [16], он же нашел свое отражение и в документах Европейской комиссии [6]. Следует отметить, что ориентация на активное долголетие характерна в настоящее

время не только для так называемых развитых государств, но также для РФ, ряда стран ЕАЭС и, в частности, Республики Беларусь [4].

Экономические же аспекты происходящих демографических изменений отражены в концепции серебряной экономики [10, 11]. Ее появление связано, с одной стороны, со все возрастающим покупательским потенциалом старших поколений развитых стран и, соответственно, развитием секторов производства товаров и оказания услуг, обеспечивающих их потребности. Старение населения с позиций подходов серебряной экономики предоставляет возможности для развития бизнесов, связанных с удовлетворением общих и специфических потребностей пожилых. Таким образом, при реализации этого подхода постарение населения становится не только негативным фактором, отягощающим национальную экономику (за счет роста расходов на системы социального обеспечения, здравоохранения и долговременного ухода), но и отчасти позитивным, обеспечивающим возможности экономического роста за счет развития отраслей серебряной экономики и расширяющим занятость в секторах, связанных с ней.

При этом важным аспектом становится всё более выраженное разделение между различными группами стареющих поколений. К одной относятся пожилые, сохранившие возможности и здоровье, продолжающие активную жизнь, к другой те, кто нуждается в тех или иных видах долговременного ухода. Различия между теми и другими все возрастают. Одна из них является пассивным получателем социальной помощи, другая — активная, связанная с появлением и расширением группы

* Публикация подготовлена в соответствии с государственным заданием ИПрЭ РАН по темам: «Новые условия и факторы социально-экономического развития регионов России в условиях цифровой трансформации экономики и общества», № Г.Р. 124012000100-7 (код «FMGS-2024-0002») и «Разработка теоретико-методологических положений научно-технологического развития экономики на основе инновационной динамики и формирования механизмов ее реализации в регионах», № Г.Р. 124011 600045-8 (код «FMGS-2024-0001»). Статья печатается в авторской редакции.

Таблица 1

Распределение ответов на вопрос: «Как Вы думаете, какая часть пенсионеров пользуется перечисленными бесплатными и/или льготными услугами?»

Вариант ответа, %	Процент от числа ответов
<25	56,2
25–50	37,5
50–75	6,3
>75	0
<i>Итого</i>	100

так называемых новых пенсионеров — людей, сохранивших, во-первых, физические и психические способности, экономические возможности потребления, во-вторых, и социальные потенции проявления активности, в том числе профессиональной, в-третьих.

Серебряная экономика всё в большей мере рассматривается в мире как направление, потенциально позволяющее преодолеть негативные социально-экономические последствия старения населения. Направление, которое связано не только с затратами, но и способствующее экономическому росту и социальному развитию, характерно как для стран ЕС, так и США, Японии — лидеров серебряной экономики. Развитие секторов серебряной экономики, которые не только ложатся на грузку на социальные службы и систему здравоохранения, но и предоставляют новые возможности для развития бизнеса, становится новым фактором экономического роста. В профильной научной литературе начинает идти речь об экономике долголетия [9, 14].

Таким образом, являясь серьёзным социально-демографическим вызовом для России, старение населения вызывает необходимость развития отраслей социально-экономической сферы, связанных с ним. Одним из проявлений этого становится развитие негосударственных организаций, направленных на удовлетворение потребностей старших возрастов.

В связи с вызовом постарения населения, с одной стороны, и расширением группы здоровых и активных пожилых людей, с другой, это направление становится всё более актуальным и для РФ. Санкт-Петербург же является одним из регионов с высокой долей пожилого населения и характеризуется сравнительно развитыми системами социального обеспечения, здравоохранения, долговременного ухода и активного долголетия.

Важными аспектами развития серебряной экономики становятся новые технологии (AgeTech) как с точки зрения производства товаров, специально предназначенных для пожилых, так и с появлением новых видов услуг, учитывающих особенности потребностей старших возрастов и развитием инновационных средств, позволяющих их удовлетворять.

Далее представлены результаты социологического исследования, продолжающие описание результатов экспертного опроса по поводу услуг [7], фактически предоставляемых и/или потенциально

могущих быть предоставленными пожилым, как сегмента рынка серебряной экономики¹.

Очевидно, что информированность о возможностях предоставления услуг не тождественна самому факту их получения пожилыми. С целью оценки доли реальных получателей доступных услуг, экспертам был задан специальный вопрос, носящий количественный характер. Распределение ответов на него приведено в табл. 1.

Что касается оценок реальности получаемых пожилыми петербуржцами дополнительных услуг на бесплатной и/или льготной основе, то, по совокупному мнению экспертов (93,3% ответов), таких получателей в городе не более половины. В том числе 56,2% экспертов полагают, что их менее $\frac{1}{4}$, и еще 37,5% дают более оптимистичную оценку, выбирая ответ «25–50%». Обратим внимание, что ответ «50–75%» предпочли всего 6,3% опрошенных (в основном люди до 50 лет), и ни один респондент не выбрал ответ «более 75%». Можно предположить, что это связано не только с недостаточной осведомленностью граждан старших возрастов (в значительной степени по причинам перемещения большей части информационных потоков, включая рекламные, в интернет-среду, которая не всегда доступна для пожилых), но и в определенной мере с ограничениями по состоянию здоровья. Хотя, справедливости ради, следует указать на достаточную социальную активность современных пожилых. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты предыдущего исследования

¹ Социологическое исследование было реализовано авторами в конце 2022 г. в форме экспертного опроса. Анкетирование проводили в Санкт-Петербурге в смешанном формате (личное и электронное заполнение анкет), дополненное интервью. Всего были опрошены 32 эксперта, так или иначе вовлеченных в проблематику населения старших возрастов: представители органов власти/управления, органов социальной защиты населения, научного, вузовского и бизнес-сообщества, а также собственно граждан старших возрастов, рассматриваемых в качестве непосредственных потребителей продуктов серебряной экономики.

авторов [8]. Мужчины выставили более низкие оценки: семеро из каждых десяти (69,2%) экспертов-мужчин полагают, что бесплатными и/или льготными услугами пользуются менее 25% пенсионеров (против 47,4% у экспертов-женщин). Мнение относительно невысокого уровня (<25%) приобщения пожилых петербуржцев к бесплатным и/или льготным сервисам в той или иной степени присуще работающим экспертам как трудоспособного (58,8%), так и посттрудоспособного (66,7–100%) возрастов. Наиболее выражено оно в группах опрошенных 30–39, 70–74 и 80–84 лет (по 100% мнений), а также 40–49 лет (85,7%). Более того, как ни странно, чаще других (в 80% случаев) позицию о недостаточном приобщении пожилых к бесплатным и/или льготным городским сервисам разделяют достаточно обеспеченные респонденты (располагающие доходами, превышающими среднерегиональный уровень).

Делая попытку преломить традиционно патерналистское отношение общества к пожилым как *a priori* социально уязвимой группе, авторы предложили к оцениванию экспертов небольшой перечень альтернативных сервисов, которые могут быть востребованы пожилыми жителями города. Полученные на этот вопрос ответы приведены в порядке убывания значимости в табл. 2.

В целом представленное в табл. 2 сравнительное распределение позволяет констатировать общее увеличение позитивных оценок альтернативных сервисов. Кроме того, можно утверждать, что полученное распределение отражает реально существующий *status quo* популярности такого рода услуг.

Наиболее ясной, понятной и относительно распространенной их формой являются досуговые

центры/клубы для пожилых: на это указали почти семеро из каждых десяти (65,6%) респондентов, или в приведенном (к 100%) виде — 37,5%. Рост относительно сопоставимого показателя (12,3% в 2017 г.) составил более чем 3 раза. Действительно, в Санкт-Петербурге только в рамках, например, комплексных центров социального обслуживания населения действует организованная по районам города сеть социально-досуговых отделений для граждан пожилого возраста. В настоящее время она включает 19 отделений, в том числе расположенных в нескольких локациях. Также на льготной и/или бесплатной основе услуги досугового характера пожилым оказывают спортивные (фитнес) клубы, бассейны, музеи.

Практически на том же уровне, что и клубы, по мнению экспертов, гражданами старших возрастов востребованы услуги туристических агентств — 59,4% (или в приведенном виде 33,9%) ответов. Собственно, в данном случае речь правильнее вести не только об особых, специализирующихся на группах населения старших возрастов, но и об обычных турагентствах, учитывающих потребности пожилых и/или предоставляющих им скидки, сниженные цены и т. п.

Возможности создания обособленных локаций для компактного совместного проживания пожилых в качестве потенциально востребуемого сервиса отметили более 1/4 (28,1%, в приведенном виде — 16,1%) участников опроса. Интересно, что рост по сравнению с предыдущим исследованием авторов (2017) [8] составил более 10 раз.

Самой, пожалуй, нестандартной формой из предложенных для оценивания услуг являлись модельные агентства для пожилых. Однако даже они получили своих сторонников (8,9% голосов).

Таблица 2

Сравнительное распределение ответов на вопрос: «В мире к услугам пожилых предлагаются разного рода сервисы. Учитывая, что граждане старших возрастов не только слабые и немощные люди, но среди них есть множество активных, трудоспособных и социально ориентированных лиц, то какие из обозначенных позиций могли бы оказаться востребованными в Санкт-Петербурге?»

Вариант ответа	Процент от числа ответов*	
	2017 г.	2022 г.
Досуговые центры для пожилых (в принципе, такие уже имеются)	12,3	37,5
Туристические агентства для пожилых	24,6	33,9
Обособленные локации для компактного совместного проживания пожилых	1,5	16,1
Модельные агентства для пожилых	–	8,9
Иное (укажите, что именно)	–	3,6
<i>Итого</i>	–	100

* В целях обеспечения сопоставимости с результатами 2017 г. по некоторым позициям сумма ответов приведена к 100%.

Распределение ответов на вопрос: «Какие виды дополнительных услуг целесообразно было бы предоставить гражданам старших возрастов? (можно выбрать несколько вариантов ответа)»

Вариант ответа	Процент от числа ответов*
Доставка продуктов, необходимых товаров, лекарств и рецептов врачей на дом	84,4
Оказание помощи в повседневной жизни, быту	65,6
Обучение людей старшего возраста информационным технологиям и организация для них профильной «горячей линии» по вопросам пользования онлайн-коммуникационными платформами, социальными сетями, системами интернет-звонков и т. п.	59,4
Обеспечение системой «Забота» (социально-медицинская тревожная кнопка)	46,9
Обеспечение электронными средствами связи для обеспечения доступа к информации и для оптимизации коммуникации с ними для оказания необходимой помощи (например, GPS-трекер)	37,5
Предоставление умных часов (контроль пульса и давления, шагомер)	37,5
Удаленное медицинское консультирование по видеосвязи или по телефону	34,4
Телефон доверия/поддержки для граждан старшего возраста	28,1
Обслуживание пожилых по телефону, выяснение потребностей	25,0
Робот-компаньон, домашний робот	21,9
Установление в магазинах, банках, медицинских организациях и других учреждениях специальных часов посещения для пожилых людей	18,8
Иные (укажите, что именно)	3,1

* Итоговая сумма превышает 100%, поскольку эксперты могли выбрать более одного варианта ответа.

Существенным также представляется привести один из ответов категории «иное», несущим в себе выраженную не только социальную ответственность, но и стремление граждан старших возрастов к самореализации, нужности, востребованности — «совмещение пожилых и детских домов». Эта идея не нова, однако до настоящего времени не нашла своего реального массового воплощения, особенно на фоне текущей геополитической ситуации.

Еще одним вектором исследования стала попытка авторов установить потенциально нужные и важные для пожилых виды услуг. Их перечень был сформулирован в виде соответствующего вопроса, распределение ответов на который (в порядке убывания значимости) приведено в табл. 3.

Полученные ответы также могут быть сгруппированы в несколько вполне просматриваемых блоков. Эти блоки примерно соответствуют схеме разбиения ответов, доля которых попадает в следующие интервалы: свыше 60%, 30–60%, менее 30%. Сообразно этому разделению может быть выделено три группы потенциально желаемых гражданами старших возрастов услуг¹.

Как видно из данных табл. 3, в первый блок — самых насущных услуг — попали сервисы обеспе-

чения текущей жизнедеятельности: доставка продуктов, товаров, лекарств и рецептов врачей на дом (84,4%), а также помощь в повседневной жизни, быту (65,6%).

При этом если за доставку продуктов и других необходимых товаров ратуют девять из каждых десяти (92,3%) опрошенных экспертов-мужчин (против 79% экспертов-женщин), то за помощь в быту гораздо чаще голосуют женщины — 73,7% против 53,9% (мужчины).

Второй, также отчетливо просматриваемый блок, мы условно назвали «услуги информационно-инновационного типа». Самым пользующимся спросом в этом блоке стал сервис «обучение людей старшего возраста информационным технологиям и организации для них профильной «горячей линии» по вопросам пользования онлайн-коммуникационными платформами, социальными сетями, системами интернет-звонков и т. п.»: его отметили шестеро из каждых десяти опрошенных (59,4%). Во второй блок также попали: обеспечение пожилых социально-медицинской тревожной кнопкой (системой «Забота») (46,9%); обеспечение пожилых электронными средствами связи для обеспечения доступа к информации и для оптимизации коммуникации с ними для оказания необходимой помощи, а также умными часами (по 37,5%) и организация удаленного медицинского консультирования по видеосвязи или по телефону (34,4%). Очевидно, что

¹ Возможно, на иерархию позиций оказал влияние период изоляции в связи с пандемией COVID-19, частично пришедший на время опроса.

Таблица 4

Распределение ответов на вопрос: «Как Вы знаете, в нашем городе развиваются услуги удаленного консультирования и/или телемедицины. Считаете ли Вы это направление перспективным с точки зрения повышения качества медицинского обслуживания населения старших возрастов?»

Вариант ответа	Процент от числа ответов
Да	43,7
Нет	25
Затрудняюсь ответить	32,3
<i>Итого</i>	100

все эти позиции носят медико-контролирующий характер.

Вопрос, касающийся установления осведомленности экспертов относительно предоставления населению старших возрастов возможностей удаленного консультирования и/или телемедицины как видов высокотехнологичной медицины, был вынесен в качестве отдельного (табл. 4).

Результаты ответа на этот вопрос оказались весьма любопытны, особенно на фоне обострившей проблемы здравоохранения пандемии COVID-19. Позитивное мнение высказали чуть менее половины (43,7%) опрошенных; еще $\frac{1}{4}$ (25%) думают диаметрально противоположно, и оставшаяся $\frac{1}{3}$ (32,3%) не смогла высказать определенного мнения. Мужчины в меньшей степени, чем женщины, верят в удаленное консультирование и/или телемедицину как способ повышения качества медицинского обслуживания населения старших возрастов — 38,5% против 47,4%. Интересно, что градус позитивного восприятия удаленного консультирования и/или телемедицины в интересах пожилых увеличивается по мере роста доходов опрошенных. Можно предположить, что в массовом сознании эта услуга представляется сугубо платной. Какой-либо взаимосвязи ответов респондентов на этот вопрос с их возрастом не установлено.

Возвращаясь к исследованию дополнительных сервисов, в которых, по мнению экспертов, могут нуждаться пожилые, обратимся к третьему блоку группировки. В него вошло четыре достаточно разнородных позиции. Однако если две первые из них — «телефон доверия/поддержки для граждан старшего возраста» и «обслуживание пожилых по телефону, выяснение потребностей» могут все-таки быть объединены по коммуникативному признаку и примерно равному набору сторонников (28,1 и 25% соответственно), то сервис «<предоставление пожилым> робота-компаньона, домашнего робота» (21,9%) по логике должен был

бы соседствовать с сервисом «оказание помощи в повседневной жизни, быту». Впрочем, можно предположить, что наши российские современники пока воспринимают такой вид помощи по дому как экзотику.

Наименее популярной услугой из числа вошедших в последний блок оказалось установление в магазинах, банках, медицинских организациях и учреждениях специальных часов посещения для пожилых людей — всего 18,8% ответов.

Обратим внимание: после прохождения участниками опроса возрастной границы в 70 лет, единогогласную (100%) поддержку получили ответы, касающиеся доставки продуктов и других товаров первой необходимости и медицинских рецептов на дом, оказания бытовой помощи, а также обеспечения тревожной кнопкой. Опрошенные старше 80 лет к поименованным позициям добавили желание обеспечения электронными средствами связи в целях получения доступа к информации и оптимизации коммуникации для оказания необходимой помощи (также 100% ответов).

Тот же перечень сервисов с точки зрения первоочередной необходимости для пожилых принял несколько иной иерархический вид (табл. 5).

При сохранении лидирующей позиции услуг по доставке товаров на дом (46,7% в целом по выборке, в том числе среди экспертов-мужчин — 75% против 27,8% среди экспертов-женщин), за ней, тем не менее, хотя и со значительным отрывом, следует оказание бытовой помощи (23,3%). На третье же место выдвинулся сервис по обеспечению пожилых системой «Забота» (20%). Равное количество (по 16,7%) сторонников набрали телефонные и видеослужбы: удаленное медицинское консультирование и обслуживание и выяснение потребностей пожилых. Остальные предложенные для оценивания варианты ответов получили незначительные оценки.

В качестве значимых дополнений к заданному авторами перечню приведем два: «специальный режим вызова врача» и «робот-компаньон — при условии, что пожилые не могут финансово обеспечить эти услуги». Если первое из этих мнений представляет интерес как один из реально возможных для рассмотрения векторов оказания услуг пожилым петербуржцам, то последнее суждение прямо указывает на откровенно невысокий уровень доходов/пенсий российского населения старших возрастов как фактор, ограничивающий спектр этих сервисов.

И последний вопрос, который следует осветить в русле заявленной темы, относится к перспективам и выгодам экономического и социального развития

Таблица 5

**Распределение ответов на вопрос: «Какие из них могли бы быть востребованы в первую очередь?»
(укажите, пожалуйста)»**

Вариант ответа	Процент от числа ответов*
Доставка продуктов, необходимых товаров, лекарств и рецептов врачей на дом	46,7
Оказание помощи в повседневной жизни, быту	23,3
Обеспечение системой «Забота» (социально-медицинская тревожная кнопка)	20
Удаленное медицинское консультирование по видеосвязи или по телефону	16,7
Обслуживание пожилых по телефону, выяснение потребностей	16,7
Установление в магазинах, банках, медицинских организациях и других учреждениях специальных часов посещения для пожилых людей	13,3
Обучение людей старшего возраста информационным технологиям и организация для них профильной «горячей линии» по вопросам пользования онлайн-коммуникационными платформами, социальными сетями, системами интернет-звонков и т. п.	13,3
Предоставление умных часов (контроль пульса и давления, шагомер)	10
Обеспечение электронными средствами связи для обеспечения доступа к информации и для оптимизации коммуникации с ними для оказания необходимой помощи (например, GPS-трекер)	6,7
Робот-компаньон, домашний робот	6,7
Телефон доверия/поддержки для граждан старшего возраста	3,3
Иные (укажите, что именно)	10

* Итоговая сумма превышает 100%, поскольку эксперты могли выбрать более одного варианта ответа.

Таблица 6

Распределение ответов на вопрос: «Какие из перечисленных видов услуг для жителей старших возрастов могли бы принести городу, при условии их специального развития и продвижения, наибольшую пользу (отметьте, пожалуйста, по каждой строке)?», %

Вариант ответа	Экономическую*	Социальную*
Банковские услуги	82,4	41,2
Услуги страховых компаний	70,6	47,1
Социальные услуги (социальная помощь)	23,8	85,7
Услуги здравоохранения	52	80
Услуги образования, просвещения	45	80
Услуги трудоустройства	71,4	61,9
Услуги досугового, развлекательного характера	47,8	78,3
Туристические услуги	63,6	63,6

* Итоговая сумма по каждому столбцу превышает 100%, поскольку эксперты могли выбрать более одного варианта ответа.

Санкт-Петербурга, которые может обеспечить развитие в городе серебряного сегмента экономики. В части продвижения услуг для жителей старших возрастов были получены следующие результаты (табл. 6).

Как можно видеть из данных табл. 6, иерархия потенциально возможных экономических и социальных эффектов совершенно не совпадает между собой. Так, наибольшие результаты экономического характера, по мнению экспертов, принесут финансовые направления — финансовые и банковские услуги для пожилых (82,4 и 70,6% ответов), а также услуги по трудоустройству пожи-

лых (71,4%). Последнее вполне очевидно на фоне предстоящего сокращения численности трудовых ресурсов вследствие вступления в трудоспособный возраст малочисленного поколения молодых, а также части трудоспособного населения, задействованного в проведении СВО. При этом социальные услуги/социальная помощь поставлена опрошенными в экономическом блоке на последнее по значимости место (23,8%).

Вместе с тем, в социальной составляющей эффективности, согласно экспертным оценкам, собственно социальным услугам (социальной помощи) для граждан старших возрастов отведено

лидирующее место — 85,7% ответов. Кроме того, социальный блок эффективности включает услуги здравоохранения, образования, просвещения — по 80%, и услуги досугового, развлекательного характера — 78,3%. Финансовые же направления в социальном блоке, наоборот, заняли два последних по значимости места.

Единственным из предложенных для оценивания видов сервисов, получившим равные экономические и социальные оценки, стал сервис туристических услуг — по 63,6%. И это, по мнению авторов, подтверждает объективность данных экспертами оценок, поскольку туризм как раз и несет в себе условно равный экономический и социальный потенциал.

Комплексный анализ данных табл. 6 позволяет говорить и о перспективности такого направления экономического и социального развития города, как медицинский туризм. Тем более, что «Санкт-Петербург — новатор и драйвер развития этого направления в стране, город первым закрепил понятие “медицинский туризм” на законодательном уровне, став одним из трех городов мира с государственной поддержкой этой сферы» [5].

По информации Комитета по развитию туризма Санкт-Петербурга, в 2023 г. количество туристов, посетивших город с целью получения лечения, составило почти 108 тыс. Только государственными учреждениями здравоохранения Санкт-Петербурга им было оказано платных медицинских услуг на 623 млн руб. (что на 91 млн руб. больше, чем в 2022 г.). Услуги медицинским туристам в Петербурге оказывают более ста медицинских организаций [1] (в частности, Реабилитационный центр «РЕАСАНМЕД», НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Клиника репродукции «Скайферт», Медицинская клиника «Адамант», «Современные медицинские технологии», Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России и др. [3]).

Согласно данным Агентства медицинского туризма Санкт-Петербурга, наибольшей популярностью у иностранных туристов пользуются такие направления, как терапия, хирургия, педиатрия, стоматология, лечение инфекционных болезней, офтальмология, травматология и ортопедия, акушерство и гинекология, урология, кардиология, неврология, комплексная диагностика и медицинская реабилитация, в том числе после COVID-19.

Кроме того, за период с января по ноябрь 2023 г. санаторно-курортные организации Санкт-Петербурга посетили почти 70 тыс. иностранцев [1].

В качестве заключения приведем один из комментариев, данных экспертами и, пожалуй, концентрированно выражающий их мнение: «Большее информирование и включение в социально-активную жизнь, как с детьми (например, из детских домов), так и более активное включение в социальную среду, комьюнити пожилых, цигун и йога для пожилых, системы оздоровления (в целом комплексный индивидуальный подход к здоровью: физическая нагрузка, питание, лечение, БАДы и т. п., комната психологической помощи, обучение активному и интересному, насыщенному проживанию своего возраста), которые показывают отличные результаты по всему миру».

Выводы

В результате опроса были выделены услуги, которые было бы целесообразно предоставить гражданам старших возрастов. Отчетливо просматривается блок «услуги информационно-инновационного типа»: обучение людей старшего возраста информационным технологиям и организация для них профильной «горячей линии» по вопросам пользования онлайн-коммуникационными платформами, социальными сетями, системами интернет-звонков и тому подобное, обеспечение пожилых социально-медицинской тревожной кнопкой, электронными средствами связи для обеспечения доступа к информации и для оптимизации коммуникации с ними для оказания необходимой помощи, а также умными часами и организация удаленного медицинского консультирования по видеосвязи или по телефону.

Результаты исследования также показали перспективность — с учетом имеющихся в городе ресурсов — налаживания медицинского туризма.

Кроме того, исследование выявило необходимость коррекции действующего механизма получения информации о возможностях социальной защиты и поддержки, которая предоставляется в Санкт-Петербурге, в направлении усиления его доступности для пожилых людей и их близких. Определенные шаги в этом направлении уже приняты (например, введен Навигатор социальных услуг), но их явно недостаточно.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. В 2023 году Петербург посетили 108 тысяч медицинских туристов из-за рубежа (22 января 2024 г.). Администрация Санкт-Петербурга. Официальный сайт. Комитет по развитию туризма Санкт-Петербурга. https://www.gov.spb.ru/gov/otrasl/c_tourism/news/273327 (дата обращения 01.05.2024).
2. Васильева Е.В. Концепция активного долголетия: возможности и ограничения реализации в России / Под ред. Ю.Г. Лавриковой. Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН, 2022.

3. *Медицинский туризм* в Санкт-Петербурге. Hi+Med. Высокие технологии в медицине. <https://himedtech.ru/articles/meditsinskiy-turizm-v-sankt-peterburge.html> (дата обращения 02.05.2024).

4. О Национальной стратегии Республики Беларусь «Активное долголетие — 2030». Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 3 декабря 2020 г. № 693. URL: [aktivnoe-dolgoletie-2030.pdf](https://krichev.gov.by/aktivnoe-dolgoletie-2030.pdf) (krichev.gov.by) (дата обращения 07.05.2024).

5. Потенциал медицинского и оздоровительного туризма представили в Петербурге. Ведомости. Северо-Запад. 7 октября 2023. https://spb.vedomosti.ru/press_releases/2023/10/07/potentsial-meditsinskogo-i-ozdorovitel'nogo-turizma-predstavili-v-peterburge (дата обращения 02.05.2024).

6. Программная справка ЕЭК ООН № 13 по вопросам старения (июнь 2012 г.). Европейская экономическая комиссия Организации Объединенных Наций (ЕЭК ООН). URL: [ECE-WG.1-17-RU.pdf](https://unece.org/WG.1-17-RU.pdf) (unece.org) (дата обращения 06.05.2024).

7. Шестакова Н.Н., Джанелидзе М.Г., Скворцова М.Б. Услуги для пожилых как сегмент серебряной экономики в мегаполисе: экспертная оценка. Часть 1 // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 162–169.

8. Шестакова Н.Н., Чистякова Н.Е., Скворцова М.Б. Человеческий капитал старших поколений в современном российском обществе / Под ред. Н.Н. Шестаковой. СПб.: СПбГЭУ, 2018.

9. Coughlin J.F. The Longevity Economy: Unlocking the World's Fastest-Growing, Most Misunderstood Market. New York: Ingram Publisher Services, 2017.

10. Eatock D. The silver economy: Opportunities from ageing. European Parliamentary Research Service Briefing, 2015.

11. EC (European Commission). The Silver Economy: Final Report. Brussels: EC, 2018.

12. Havighurst R.J. Successful aging // Gerontologist. 1961. № 1. P. 8–13.

13. Rowe J.W., Kahn R.L. Successful Aging // Gerontologist. 1997. Vol. 37, № 4. P. 433–440.

14. The Longevity Economy: Generating New Growth and Opportunities for Businesses. AARP, & Oxford Economics. (2013). URL: www.aarp.org/content/dam/aarp/home-and-family/personal-technology/2013-10/Longevity-Economy-Generating-New-Growth-AARP.pdf (дата обращения 06.05.2024).

15. United Nations Population Fund (2012) «Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge». <https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20report.pdf> (дата обращения 07.05.2024).

16. WHO (World Health Organisation) «Active Ageing — A Policy Framework»: A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly on Ageing. Madrid, Spain, April, 2002.

Поступила в редакцию 08.04.2024

После доработки 19.06.2024

Принята к публикации 26.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 326–333

N.N. Shestakova, M.G. Djanelidze, M.B. Skvortsova

SERVICES FOR THE ELDERLY AS A SEGMENT OF THE SILVER ECONOMY IN THE MEGALOPOLIS: EXPERT ASSESSMENT. PART 2

Institute for Regional Economic Studies Russian Academy of Sciences, 38 Serpukhovskaya str., St. Petersburg 190013, e-mail: nnshestakova@gmail.com

In the article, the authors continue to study the service sector for the elderly as a segment of the silver economy market. During the expert survey, services were identified that would be advisable to provide to older citizens. In particular, the block «information and innovation type services» is clearly identified. The prospects of establishing medical tourism in the city have been identified, taking into account the resources available in St. Petersburg. The necessity of correcting the current mechanism for obtaining information on the possibilities of social protection and support provided in St. Petersburg in the direction of strengthening its accessibility for the elderly and their families has been established.

Key words: *silver economy, economic development, services for the elderly, silver economy services market, market potential, regional environment, innovative services*

А.В. Рютина¹, Е.Н. Кодрул¹, Д.С. Калинин¹, Д.А. Попадиус¹, К.П. Раевский²

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы)

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

В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) у лиц пожилого возраста не только в нашей стране, но и во всем мире. В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы ранней диагностики и разработки индивидуализированного подхода к лечению данного заболевания. При решении представленных вопросов необходимо учитывать ряд особенностей у пациентов старших возрастных групп, к которым относятся полиморбидность и полифармакотерапия в сочетании с анатомическими, физиологическими и функциональными возрастными изменениями. Данные особенности отражаются в первую очередь на клинической картине ГЭРБ у пожилых пациентов, для которой характерно более тяжелое течение с преобладанием внепищеводных проявлений. Учитывая этот факт, в качестве первой линии диагностики у пациентов данной возрастной группы рекомендована эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием. Данный метод позволяет заподозрить наличие патологического рефлюкса, определить степень повреждения слизистой оболочки пищевода и как можно раньше начать терапию. В качестве препарата первой линии у коморбидных пациентов старшего возраста предпочтителен Пантопрозол, всем остальным пациентам рекомендовано назначение других представителей данной группы в стандартной суточной дозе. Главной целью ранней диагностики и своевременного назначения терапии ГЭРБ у пожилых пациентов является достижение стойкой ремиссии, улучшение качества жизни и предотвращение развития осложнений.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пожилые пациенты, клинические особенности, диагностика, лечение, гастроэнтерология, геронтология

Среди всех гастроэнтерологических заболеваний в пожилом возрасте одной из самых часто встречающихся патологий является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая представляет собой хроническое рецидивирующее мультисистемное заболевание с вариабельной клинической картиной, включающей пищеводные

и внепищеводные проявления, ухудшающие качество жизни пациентов [8, 19, 27]. В старших возрастных группах наблюдают более тяжелое течение ГЭРБ, которое часто сопровождается серьезными осложнениями. Помимо этого, наличие сопутствующих патологий у пациентов пожилого возраста представляет определенные трудности при диагностике и лечении данного заболевания [4, 13]. В настоящий момент диагностика и лечение ГЭРБ в пожилом возрасте остается сложной задачей, требующей совершенствования тактики ведения пациентов.

Возрастные изменения физиологии пищевода

Доказано, что возрастные изменения физиологии пищевода способствуют развитию ГЭРБ [14, 51]. У пожилых пациентов наблюдают ухудшение кровообращения в слизистой оболочке пищевода и желудка, сокращение количества слюны, уменьшение секреции бикарбонатов, повышение уровня вазоактивного интестинального полипептида и оксида азота, а также снижение мышечной массы и увеличение жировой ткани. Данные изменения приводят к замедлению перистальтических движений гладкой мускулатуры пищевода, снижению клиренса пищевода, атрофии слизистой оболочки и нарушению функции нижнего пищеводного сфинктера [27, 37, 54]. Наряду с этим, происходит неполное опорожнение желудка в связи с его сниженной моторикой, что является благоприятным условием для возникновения ГЭРБ [30, 31, 46].

В железах пищевода пожилых пациентов накапливаются клетки лимфоидного и фибробластического рядов, во всем организме количество эластических волокон сокращается, прогрессируют процессы деструкции тканей и дистрофические изменения, что в совокупности существенно снижает функции пищевода [1, 23, 24, 27].

Согласно морфологическим исследованиям, с возрастом уменьшается количество миентеральных нейронов [межмышечное (нервное) сплетение, ауэрбахово сплетение], что наиболее характерно для верхней трети пищевода [37]. В результате нарушается висцеральная чувствительность, поэтому пожилые пациенты могут не замечать случаи пищеводного рефлюкса.

Помимо морфологического строения, с возрастом меняется и продолжительность воздействия низкого pH на слизистую оболочку пищевода. В исследовании Н. Zhu и соавт. всем пациентам с симптомами ГЭРБ амбулаторно проводили pH -метрию [58]. При этом были получены следующие результаты: средний процент времени, при котором pH был <4 , составил 32,5% у 24 пожилых пациентов (средний возраст — 69 лет) по сравнению с 12,9% у 147 пациентов более молодого возраста (средний возраст — 45 лет) [37]. Это в совокупности со снижением висцеральной чувствительности приводит к более длительному воздействию кислотного рефлюкса на слизистую оболочку пищевода, способствуя развитию более тяжелого эзофагита и увеличению частоты осложнений (язвенных дефектов, стриктур, пищевода Баррета) у пациентов старше 65 лет [8, 12, 13].

Еще одной характерной особенностью для пациентов пожилого возраста является изменение с возрастом кислотного рефлюкса на щелочной, что статистически доказано в исследовании О.А. Денисовой и соавт. [11].

Таким образом, большинство исследований подтверждают, что физиологические и морфологические изменения пищевода в результате процессов старения являются непосредственным фактором риска развития ГЭРБ. Однако существует и иная точка зрения. В работе K.R.DeVault и соавт. высказано предположение о том, что сам рефлюкс может нарушать моторику пищевода, что по механизму обратной связи усиливает рефлюкс и, как следствие, приводит к еще большим нарушениям моторики пищевода [37].

Эпидемиология

Достаточно трудно определить истинную распространенность ГЭРБ вследствие того, что только до 25% пациентов с данным заболеванием обращаются за медицинской помощью [16, 21, 44]. В России распространенность ГЭРБ составляет 11,3–23,6% [16, 26]. При этом, согласно данным метаанализа, более высокую частоту встречаемости данного заболевания наблюдают у пациентов с та-

кими факторами риска, как возраст >50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,12–1,54), избыточная масса тела (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,46–2,06) и курение (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52) [16].

В РФ проведенное многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) показало, что существует склонность к росту распространенности заболевания с увеличением возраста опрашиваемых. Так, у лиц старше 60 лет частота встречаемости патологии составила 26,5%, а у пациентов младше 60 лет — 20,2% [22].

На долю пациентов старше 60 лет приходится 14,5% всех осложнений ГЭРБ, что в 2,5 раза больше, чем у пациентов моложе данного возраста [13]. Наряду с этим, важной особенностью пациентов пожилого возраста является полиморбидность, которая встречается в 99,6% случаев, в сочетании с полифармакотерапией [19, 20, 43].

Клиническая картина

Многообразие клинических симптомов ГЭРБ, согласно современной Монреальской классификации, подразделяют на две большие группы — пищеводные и внепищеводные проявления [16, 54].

Пищеводные расстройства у пожилых пациентов с ГЭРБ представлены симптомокомплексом рефлюкса — отрыжка, изжога, дисфагия, одиофагия и срыгивание [19, 38]. Выраженность изжоги может уменьшаться с возрастом вследствие предполагаемого нарушения моторики желудка и пищевода, увеличения времени опорожнения желудка [54]. Частота возникновения отрыжки и регургитации, напротив, повышается с возрастом [6, 28]. Характерной особенностью для пожилых пациентов с ГЭРБ является наличие щелочного рефлюкса, способного изменить структуру клинических симптомов [7, 8, 12].

Помимо данных расстройств, наблюдают также осиплость голоса, икоту, рвоту и кашель. В клинической картине ГЭРБ в старшей возрастной группе преобладают диспепсические расстройства и, в меньшей степени, эзофагальные симптомы [16]. Ожирение и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы часто встречаются у пожилых пациентов и являются факторами риска возникновения ГЭРБ. Данные факторы значительно влияют на частоту возникновения и тяжесть клинических проявлений [7, 8, 26, 33].

В зависимости от длительности заболевания, у пожилых больных выделяют два клинических варианта ГЭРБ: первый тип («молодой») — забо-

левание возникает в молодом возрасте, развивается эволюционно и протекает более благоприятно (чаще встречается эндоскопически негативная форма ГЭРБ и/или неэрозивный рефлюкс-эзофагит); второй тип («взрослый») — заболевание возникает в пожилом возрасте, характеризуется преобладанием щелочных рефлюксов и большей частотой эрозивно-язвенных рефлюкс-эзофагитов, часто возникающих на фоне грыжи пищеводного отдела диафрагмы; чем короче анамнез заболевания, тем чаще встречается эрозивный рефлюкс-эзофагит [6, 7, 13, 28].

Внепищеводные проявления, в свою очередь, подразделяют на две группы — симптомы и синдромы, которые подтверждены клиническими исследованиями (хронический кашель и ларингит, эрозивные изменения зубной эмали), а также те, которые предположительно имеют связь с ГЭРБ (фарингит, синусит, средний отит и легочный фиброз). По многочисленным данным, ГЭРБ является фактором риска развития бронхиальной астмы, при которой бронхообструкция развивается вследствие вагосвагального рефлекса и микроаспирации [5, 16].

В пожилом возрасте в большинстве случаев преобладают внепищеводные проявления ГЭРБ [19, 48, 54]. В работе О.А. Денисовой и соавт. отмечено, что при эрозивной форме ГЭРБ в старших возрастных группах частота возникновения кашля, ретростеральной боли, дисфагии во много раз превышает возникновение этих же симптомов у молодых людей [20]. Таким образом, пожилым больным чаще свойственны атипичные проявления, частота возникновения которых достигает 50% [8, 47].

Важное место среди данных симптомов ГЭРБ занимают загрудинные боли. Характер ретростеральных болей напоминает кардиальные — давящие, сопровождающиеся потливостью, одышкой, иррадиирующие в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть. Рефлюкс может спровоцировать появление различных нарушений ритма сердца и проводимости. Болевые ощущения возможно купировать нитроглицерином. Данные боли, в отличие от стенокардии, возникают в результате гипермоторной дискинезии пищевода и не связаны с физическими нагрузками [16].

Отличительной особенностью у пациентов старших возрастных групп является наличие множества различных сопутствующих заболеваний. Потенциально различные патологии способны отягощать течение друг друга, в особенности кардиологические заболевания — ИБС, ХСН и арте-

риальная гипертензия. В связи с этим необходимо проводить дифференциальную диагностику коронарной боли за грудиной с некардиальными болями при наличии ГЭРБ [14, 20].

В исследовании О.А. Денисовой и соавт. перечислены характерные для пожилых пациентов соматические проявления при наличии ГЭРБ: дискомфорт — 86,2%, перебои в работе сердца — 85%, головная боль — 71,7%, расстройство сна — 71,3%, слабость — 69,4% [13, 33]. Выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, психическая дезадаптация, а также хроническое течение оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов [2, 4].

Также необходимо отметить, что при возникновении классической клинической картины ГЭРБ у пациентов старшего возраста часто наблюдают малосимптомное или латентное течение заболевания [7]. Данная особенность предположительно обусловлена снижением восприимчивости к рефлюксу по сравнению с молодыми пациентами. Помимо этого, изжога и другие проявления могут быть выражены незначительно на фоне других заболеваний (сердечно-сосудистых, неврологических и др.) [8, 32, 53].

Для оценки качества жизни пациентов с ГЭРБ рекомендованы следующие опросники: SF-36, FSQ, RDQ и опросник ГЭРБ—качества жизни, связанного со здоровьем (GERD-HRQL). Оптимальное использование данных диагностических шкал у пациентов пожилого возраста способствует достижению наилучших терапевтических результатов [14, 17, 40, 28].

По шкале FSQ оценивают тяжесть симптомов срыгивания. Опросник RDQ был разработан для диагностики и мониторинга проведенного лечения по результатам частоты и тяжести симптомов ГЭРБ.

При оценке самочувствия по опроснику SF-36 установлено, что качество жизни снижено у всех пожилых пациентов с ГЭРБ. Данные результаты у лиц старше 60 лет обусловлены значительным снижением объема обычных физических нагрузок, в том числе повседневных. Также присутствует чувство усталости, более выражено снижены оценки по шкалам, характеризующим физический компонент здоровья: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, общее здоровье и жизнеспособность [10].

Опросник GERD-HRQL состоит из 11 вопросов, которые отражают состояние пациента, наличие и характер клинических проявлений забо-

левания, связанных с качеством жизни пациента. При обработке данных опросника GERD-HRQL установлено, что возникающие симптомы ГЭРБ значительно снижают качество жизни пациентов старшей возрастной категории [17, 33].

В настоящее время представленные анкеты не отражают степень тяжести рефлюкс-эзофагита. Подтверждено многими научными исследованиями отсутствие достоверной взаимосвязи клинических проявлений ГЭРБ и тяжести рефлюкс-эзофагита. Продолжительность, частота и выраженность симптомов у пожилых пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью незначительно отличаются от таковых при эрозивном заболевании [41].

В то же время, тяжелый эрозивный эзофагит чаще всего встречается у пациентов старшей возрастной группы. При возникновении данной формы заболевания выраженную изжогу наблюдают относительно редко у пожилых пациентов.

Таким образом, распространенность тяжелого эрозивного эзофагита увеличивается с возрастом, однако выраженность изжоги является недостоверным показателем тяжести эрозивного заболевания [42].

Диагностика

Диагностика ГЭРБ у пожилых пациентов включает те же методы обследования, что и у пациентов других возрастных групп. Однако имеют свои особенности и трудности, связанные с наличием сопутствующей патологии, которая часто «маскирует» клинические симптомы ГЭРБ. В настоящее время не существует единого алгоритма диагностики данной патологии у пожилых людей, который учитывал бы особенности, ассоциированные с возрастом [14, 31].

Согласно данным работы J.E. Richter, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и гистологическим исследованием является первой линией диагностики ГЭРБ у пожилых [51]. В остальном диагностический алгоритм, используемый при обследовании данной группы пациентов на ГЭРБ, аналогичен тому, который применяют у более молодых пациентов [46]. Такой подход считается оправданным, поскольку заболевание протекает тяжелее, несмотря на более легкую клиническую картину, что обусловлено кумулятивным повреждением кислотным рефлюксом слизистой оболочки пищевода в течение многих лет [31, 37, 48, 53].

Значительное снижение защитных свойств слизистого барьера в пожилом возрасте приводит к тому, что у лиц старшего возраста с анамнезом

ГЭРБ <5 лет частота развития эрозивной формы заболевания достоверно выше, чем при анамнезе >5 лет. Это подтверждает тот факт, что постепенное возрастное снижение целостности защитного слизистого барьера приводит к более быстрому и тяжелому повреждению слизистой оболочки пищевода [8].

Симптомы и тяжесть заболевания у пожилых людей не всегда коррелируют. В работе K.R. DeVault и соавт. отмечают, что у лиц с эзофагитом, установленным в ходе эндоскопического обследования, изжога отсутствовала у 50% пациентов и наличие данного симптома не коррелировало со степенью рефлюкса при проведении pH -метрии [37].

Помимо эзофагогастродуоденоскопии, для диагностики ГЭРБ применяют суточную pH -метрию и pH -импедансометрию. Согласно Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2020), показаниями к назначению данных методов обследования для всех возрастных групп пациентов являются рефрактерное течение заболевания, при котором после 4–8 нед лечения стандартными дозами ингибиторов протонной помпы (ИПП) отсутствует клиническая и эндоскопическая ремиссия, наличие осложнений (стриктуры пищевода, метаплазия Баррета), необходимость оценки эффективности проводимой терапии антацидами и антисекреторными препаратами [16, 29].

Также необходимо назначать суточную pH -метрию перед плановым хирургическим вмешательством пациентам с типичными проявлениями ГЭРБ, которые купируются препаратами ИПП. Выполнение данного исследования позволяет не только подтвердить или опровергнуть наличие повреждающего воздействия кислоты на слизистую оболочку пищевода, но и оценить возможную взаимную связь между клиническими проявлениями и кислым рефлюксом [16]. Диагноз ГЭРБ подтверждают наличие 80 случаев гастроэзофагеального рефлюкса и процент времени pH выше 6%. Промежуточные значения показателей не являются достаточным условием для постановки диагноза.

Для pH -импедансометрии существуют также дополнительные показания: подозрение на атипичные проявления ГЭРБ (ретростернальные боли некардиального происхождения, хронический кашель, хронический фарингит, ларингит, бронхообструкция, выраженная отрыжка), перед плановыми хирургическими вмешательствами, после антирефлюксных операций для оценки эффективности ле-

чения при продолжающихся проявлениях заболевания [16, 29]. С помощью pH -импедансометрии можно выявить слабокислый или слабощелочной рефлюкс, что в свою очередь может помочь в диагностике гиперчувствительности рефлюкса у пациентов, у которых нет аномального воздействия кислоты в пищеводе [17, 43, 53].

Манометрия высокого разрешения также может быть показана пожилым пациентам с ГЭРБ [13, 43]. По данным зарубежных авторов, манометрию проводят для оценки перистальтики пищевода перед оперативным вмешательством [37], а также у пациентов с сопутствующей дисфагией, которая не объясняется результатами эндоскопического обследования, у пациентов, которым исключен диагноз ГЭРБ по данным эндоскопии или pH -метрии, с целью дальнейшей верификации диагноза [17, 29]. В отечественной литературе, помимо планируемого хирургического антирефлюксного лечения, манометрию высокого разрешения применяют в качестве оценки эффективности выбранной операции. Необходимо исключить повторное возникновение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, определить состоятельность фундопликационной манжеты, оценить наличие возможных осложнений (при жалобах на симптомы дисфагии) [16, 53]. Для интерпретации результатов, полученных методом манометрии высокого разрешения, используют Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода [18].

Рентгенографию пищевода с контрастированием применяют для диагностики осложнений течения ГЭРБ [13, 29].

В настоящий момент проблема раннего выявления ГЭРБ заключается в отсутствии четкого индивидуализированного алгоритма диагностики, ориентированного именно на пожилых пациентов. Единственный предложенный на сегодняшний день алгоритм описан в работе О.А. Денисовой и соавт. [13], который включает пять этапов.

Первый этап — сбор анамнеза у пациента с уточнением характера жалоб с акцентом на внепищеводные проявления ГЭРБ, а также с исключением тревожных признаков: снижения массы тела, анемии, увеличения СОЭ, лихорадки, дисфагии, рвоты с примесью крови, мелены.

Второй этап — исключение сопутствующей патологии, имеющей схожую клиническую картину. К ним относятся ИБС и ХОБЛ. Пациентам, имеющим в анамнезе ГЭРБ, предъявляющим жалобы на ретростернальные боли, необходимо назначить консультацию кардиолога с последующим

обследованием. При жалобах на кашель у пациента с ГЭРБ необходимо провести дополнительные методы диагностики для исключения или подтверждения ХОБЛ: консультацию пульмонолога, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, спирографию и др.

Третий этап зависит от варианта начала ГЭРБ. В случае возникновения заболевания в возрасте 18–44 (молодой возраст) или 45–65 лет (средний возраст) дальнейшее обследование проводят согласно современным диагностическим алгоритмам.

В случае возникновения первых симптомов ГЭРБ у людей старшей возрастной группы (60 лет и более) авторы предлагают для скрининговой диагностики проводить альгинатный тест [33, 47].

Четвертый этап заключается в проведении фиброгастродуоденоскопии всем пациентам с высоким риском осложнений ГЭРБ, несмотря на наличие изжоги. В случае обнаружения признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рекомендована рентгенография пищевода и желудка [16, 53].

Существуют исследования, доказывающие, что ГЭРБ является фактором риска развития онкологических заболеваний не только пищевода, но и гортани. Так, в работе С.А. Riley и соавт. рекомендуют проводить ларингоскопию и КТ в течение 6 мес после постановки диагноза ГЭРБ, поскольку высока вероятность развития рака гортани у пожилого населения. Статистически на каждые 13 пожилых пациентов с диагнозом ГЭРБ, которым выполняли ларингоскопию, приходился один случай злокачественного новообразования гортани [52].

Лечение

Лечение пожилых пациентов с ГЭРБ в настоящий момент остается нерешенной проблемой во всем мире, поскольку требует индивидуализированного подхода, учитывающего анатомические, физиологические, функциональные особенности пациентов старшего возраста, которые оказывают непосредственное влияние на картину заболевания и результат проводимой терапии [8, 30]. Цель лечения во многом зависит от формы рефлюксной болезни. Так, при неэрозивной форме ГЭРБ, согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2020), на первый план выходит устранение симптоматики заболевания [16]. При эрозивно-язвенном эзофагите основная цель заключается в заживлении эрозий и язв, а также в предупреждении развития осложнений, при пищеводе Барретта — про-

филактика прогрессирования данного заболевания и развития дисплазии с трансформацией в аденокарциному [2, 13]. Суть патогенетической терапии ГЭРБ состоит в уменьшении количества рефлюксов, инактивации агрессивных повреждающих компонентов, улучшении пищевого клиренса, а также защите слизистой оболочки пищевода [8, 26].

У пожилых пациентов лечение ГЭРБ должно базироваться на принципе наименее инвазивного вмешательства с наибольшей потенциальной пользой [50]. В связи с этим выделены следующие подходы к терапии: немедикаментозный, медикаментозный и хирургический.

Немедикаментозная терапия

Существует ряд профилактических мер, предупреждающих развитие гастроэзофагеального рефлюкса у всех возрастных групп, в том числе и у пожилых пациентов. К ним относятся изменение образа жизни и соблюдение диеты. Пациентам рекомендовано ограничить физическую нагрузку, не ложиться после приема пищи в течение нескольких часов, избегать наклонов после еды, не носить тугие пояса и ремни [36]. Спать рекомендуется на кровати с приподнятым изголовьем, а также использовать аппарат для вентиляции в случае диагностированного ранее обструктивного апноэ [12, 32, 50].

Медикаментозная терапия

В качестве быстрого купирования симптомов изжоги всем пациентам с ГЭРБ рекомендовано назначение лекарственных препаратов из группы антацидов. Данная группа является доступной, однако она не подходит для длительного применения. Это связано с тем, что у пожилых пациентов антациды могут препятствовать всасыванию других основных лекарственных препаратов, влияя на работу кишечника, вызывая запоры или диарею [56]. Российской гастроэнтерологической ассоциацией была предложена новая фармакологическая группа препаратов — эзофагопротекторы, единственным представителем которой является Альфаокс. Данный препарат представляет собой биоадгезивную формулу на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата. Он обеспечивает защиту слизистой оболочки, а также купирует воспаление и способствует заживлению эрозий [8, 26, 29].

В настоящее время основной группой препаратов для лечения ГЭРБ у пациентов всех возрастных групп являются ИПП [2, 16]. Их фармакологический эффект заключается в снижении кислотности

желудка за счет ингибирования как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от стимула, в ускорении заживления язв слизистой оболочки [2, 13, 26].

Согласно исследованию О.А. Денисовой и соавт., при отсутствии высокого риска осложнений ГЭРБ у пациентов пожилого возраста без изжоги рекомендовано эмпирическое лечение в виде монотерапии ИПП курсом 14 дней. При отсутствии эффекта показано дальнейшее обследование у гастроэнтеролога, включающее проведение эзофагогастродуоденоскопии с последующей суточной рН-метрией [12].

Основными представителями ИПП являются Омепразол и Пантопразол. При сравнении двух лекарственных препаратов О.А. Денисовой и соавт. более эффективным оказался Пантопразол, который рекомендован к назначению пожилым пациентам мужского пола, с избыточной массой тела или страдающим ожирением, с эрозивной формой ГЭРБ, курильщикам, постоянно принимающим антагонисты кальция, нитраты и β -блокаторы, в том числе при коморбидном течении ГЭРБ и грыже пищеводного отверстия диафрагмы, ИБС, ХОБЛ и язвенной болезни. Во всех остальных случаях пожилым пациентам показана терапия Омепразолом или другими представителями данной группы препаратов [12, 15].

Режим дозирования ИПП зависит от цели их назначения. Стандартными дозировками являются: Омепразол по 20 мг 2 раза/сут; Рабепразол по 20 мг/сут; Декслансопразол по 60 мг/сут; Пантопразол по 40 мг/сут; Эзомепразол по 40 мг/сут [16]. Назначение данной группы препаратов в пожилом возрасте требуется на срок не менее 12 нед в стандартной дозе, при этом после прохождения основного курса лечения требуется проведение постоянной поддерживающей терапии. Последняя может быть назначена как в полной, так и в половинной стандартной дозе, выбор зависит от эффективности проводимого лечения. Применение препаратов в режиме «по требованию» неэффективно у данной группы пациентов. Применение ИПП как пробного лечения у пожилых больных недопустимо [22].

Однако назначение ИПП пожилым пациентам имеет свои последствия. В исследованиях доказано увеличение количества падений у лиц, принимавших ИПП, а также увеличение количества переломов, особенно у пожилых женщин, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза. Таким образом, терапию ИПП следует назначать с осто-

рожностью у пациентов с высоким риском падения и переломов [20, 44, 57].

Альтернативным вариантом ИПП являются антагонисты рецепторов гистамина 2 (H₂RA). Данная группа препаратов не вызывает перечисленные выше побочные эффекты. Однако в случае развития эрозивно-язвенного эзофагита H₂RA могут оказаться неэффективными, поскольку они уступают в способности воздействовать на поврежденную слизистую оболочку препаратам из группы ИПП. Помимо этого, есть сведения о том, что H₂RA могут вызывать делирий, когнитивные нарушения, импотенцию и цитопению у пожилых пациентов, что ограничивает их применение [44, 45]. С точки зрения возникновения когнитивных нарушений стоит помнить, что ГЭРБ является доказанным фактором риска развития деменции [39].

При рефрактерной ГЭРБ, а также у пациентов с ГЭРБ с нарушением моторики или у пациентов с ГЭРБ и задержкой опорожнения желудка в качестве препаратов второй или третьей линии могут быть назначены прокинетики отдельно или в комбинации с ИПП [29]. Одним из самых доступных препаратов группы прокинетиков является Метоклопрамид. Он улучшает опорожнение желудка, усиливает перистальтику пищевода и повышает давление нижнего пищеводного сфинктера. Но его применение ограничено в связи с серьезными побочными эффектами, к которым относятся развитие паркинсонизма, спутанность сознания, возбуждение, гиперкальциемия и гипермагниемия, поздняя дискинезия [44]. Согласно критериям AGS Beers (2019), назначение пожилым пациентам Метоклопрамида стоит избегать [35]. Прокинетик II поколения — Домперидон вызывает существенно меньше нежелательных эффектов, поскольку он не проникает через гематоэнцефалический барьер и не приводит к развитию экстрапирамидальных расстройств, которые характерны для Метоклопрамида.

Клиническая безопасность Домперидона в отношении развития тяжелой желудочковой аритмии подтверждена в недавно проведенном исследовании [55], в котором применение препарата достоверно не повышает риск развития нарушений ритма [3].

Согласно исследованию J. Biewenga и соавт. [34], терапия Домперидоном в дозировке 20 мг 4 раза/сут (80 мг/сут) не вызывает значимого удлинения интервала QT. В другом ретроспективном исследовании пациенты получали данный препарат в дозировке 40–120 мг/сут (суточная доза — 80–120 мг на протяжении длительного

промежутка времени у 90% пациентов). По результатам ЭКГ были установлены незначительные изменения QT, случаев нарушения ритма у пациентов не выявлено. Важно отметить, что у 73% испытуемых наблюдали положительную динамику состояния в виде купирования тошноты и рвоты [25, 49].

Пациенты пожилого возраста имеют коморбидный фон, в особенности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Ввиду данного обстоятельства перед назначением препарата пациенты должны быть обследованы на наличие или предрасположенность к развитию клинически значимой аритмии [9].

Наиболее же предпочтительным прокинетиком является Итоприд — препарат с комбинированным механизмом действия, антагонист дофаминовых D₂-рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Он, как и Домперидон, в минимальных количествах проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывая тяжелых нежелательных явлений. Итоприд не влияет на продолжительность интервала Q–T, не осложняет течение часто встречающейся у пожилых ИБС и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450 [15].

Хирургическое лечение

Независимо от возраста пациента с ГЭРБ, основным показанием к оперативному вмешательству следует считать осложненное течение заболевания (стриктуры пищевода, кровотечения, метаплазия Барретта и дисплазия эпителия высокой степени, аспирационная пневмония). Невозможность проведения медикаментозной терапии пациенту с несложненной формой ГЭРБ является основанием рассмотреть вопрос о хирургическом варианте лечения. Однако эффективность данного метода лечения при ГЭРБ с преимущественными внепищеводными проявлениями в настоящее время ставится под сомнение. Вопрос о целесообразности оперативного вмешательства должен решаться совместно с опытным в данной области хирургом [16].

Стандартом антирефлюксного хирургического лечения является лапароскопическая фундопликация. У пожилых пациентов с ГЭРБ показанием к выполнению данной операции служит отсутствие ответа на адекватное медикаментозное лечение, а также отказ пациента от консервативной терапии. В работе F. Otaki и соавт. отмечают, что результаты такого лечения сопоставимы с эффективностью терапии ИПП, и только в редких случаях требуют возвращения к медикаментозной терапии [50].

Существуют варианты и малоинвазивных хирургических вмешательств, которые показаны пациентам, страдающим ГЭРБ с умеренной или тяжелой регургитацией, при неэффективности медикаментозной терапии или при наличии нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственных препаратов. Одним из таких методов является магнитная аугментация нижнего пищеводного сфинктера [45]. В исследовании R. Bell и соавт. доказано, что выполнение малоинвазивного лечения более эффективно, чем усиление терапии ИПП. При этом операция не имеет существенных осложнений и безопасна для пожилых пациентов. Частота развития продолжающейся дисфагии минимальна, а количество рецидивов существенно меньше, чем у пациентов, принимающих ИПП [33].

Заключение

В настоящий момент гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых пациентов является одной из самых распространенных, но трудно диагностируемых гастроэнтерологических патологий. Возрастные особенности клинической картины с преобладанием внепищеводных проявлений нередко представляют сложную задачу даже для опытных клиницистов [8, 13].

В тех случаях, когда имеются подозрения на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, в качестве первой линии диагностики рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и последующим гистологическим исследованием. Данный метод позволяет заподозрить наличие патологического рефлюкса и определить степень повреждения слизистой оболочки пищевода. Коморбидный фон, в свою очередь, отягощает течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также влияет на эффективность проводимой антирефлюксной терапии. В качестве первой линии лекарственной терапии у пожилых рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы [12, 14, 19]. Исходя из данных изученной литературы, можно сделать вывод, что оптимальным препаратом для данной возрастной группы является Пантопразол в дозировке 40 мг/сут. При этом после прохождения полного курса лечения (12 нед) требуется пожизненный прием лекарственного средства в профилактических целях в дозировке, обеспечивающей эффективную поддерживающую терапию (от половины до полной стандартной дозы) [12, 15, 16, 22].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аминова Г.Г. Влияние возрастного фактора на структуру стенки пищевода человека // Успехи геронтол. 2019. Т. 32, № 4. С. 606–613. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39541890>.
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии // Мед. совет. 2021. № 5. С. 30–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-30-37>.
3. Ахмедов В.А. Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетиками // Рос. мед. журн. Мед. обозрение. 2022. Т. 6, № 5. С. 252–258. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258>.
4. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России // Тер. арх. 2022. Т. 94, № 1. С. 48–56. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322>.
5. Вовк Е.И., Седякина Ю.В., Шамуилова М.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita // Consilium medicum. 2020. Т. 22, № 8. С. 9–26. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200317>.
6. Гайзер Л.К. Клиническая характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестн. Казанского НМУ. 2013. № 4–1. С. 61–63. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-kharakteristika-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni-u-pozhilyh>.
7. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения // Клин. геронтол. 2016. Т. 22, № 1–2. С. 31–36. <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolezni-u-pozhilyh-osobennosti-diagnostiki-kliniki-lecheniya>.
8. Голованова Е.В. Новые возможности повышения эффективности терапии ГЭРБ в старшей возрастной группе // Клин. геронтол. 2021. Т. 27, № 1–2. С. 54–58. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02054-c058>.
9. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Безопасность использования домперидона в клинической практике // Рос. мед. журн. Мед. обозрение. 2018. № 7 (I). С. 37–40.
10. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П. Сравнительная характеристика пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте // Тер. арх. 2017. Т. 89, № 4. С. 53–56. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789453-56>.
11. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте // Мед. совет. 2019. № 3. С. 55–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-55-59>.
12. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // Врач. 2019. Т. 30, № 6. С. 40–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-09>.
13. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Индивидуализированный подход к обследованию пожилого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Рос. мед. журн. 2019. Т. 7. С. 2–5. https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Individualizirovannyi_podhod_k_obsledovaniyu_poghilogo_pacienta_s_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_boleznyu/.
14. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Клинический аспект диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов // Успехи геронтол. 2019. Т. 32, № 1–2. С. 108–111. http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-01-02.pdf.
15. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных // Рос. мед. журн. 2011. №32. С. 2084. https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezni_u_poghilyh_bolnyh/.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассо-

- циации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2020. Т. 30, № 4. С. 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
17. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Маевская Е.А. и др. Разработка русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — GERD-HRQL // Тер. арх. 2020. Т. 92, № 8. С. 12–17. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000658>.
18. Кайбышева В.О., Кирильцева М.М., Смирнов А.А. и др. Обзор основных положений новой Чикагской классификации нарушений моторной функции пищевода // Доказательная гастроэнтерол. 2023. Т. 12, № 1. С. 66–84. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231201166>.
19. Карпенко Д.Г. Пациентка старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: сложности амбулаторного ведения в условиях мультиморбидности // Клин. геронтол. 2021. Т. 27, № 5–6. С. 59–63. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202105-06059-063>.
20. Кириленко Н.П., Ильина Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: особенности коморбидности // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2022. Т. 200, № 4. С. 33–40. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-33-40>.
21. Колесникова Е.В., Радченко А.О. Особенности некоторых гастроэнтерологических заболеваний у пожилых пациентов // Соврем. гастроэнтерол. 2019. Т. 4, № 108. С. 23–35. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-23>.
22. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2010. № 12. <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolezn-u-pozhilyh-epidemiologiya-klinika-lechenie>.
23. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Основная проблема гериатрии — множественность болезней у пожилого больного // Клин. геронтол. 2019. С. 1–2. <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02004-009>.
24. Ларина В.Н., Самородская И.В., Глишко К.В. и др. Комплексная сочетанная патология: терминология, оценка тяжести состояния и возможные подходы к ведению пациентов // Клин. геронтол. 2019. Т. 1–2. № 25. С. 49–57. <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02049-057>.
25. Ливзан М.А., Корпачева О.В., Бикбаева Г.Р., Романюк А.Е. Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога // Consilium medicum. 2023. Т. 25, № 5. С. 301–307. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202253>.
26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию // Тер. арх. 2019. Т. 91, № 8. С. 4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
27. Пермьякова Е.С., Карпеева Ю.С., Невская Е.А. Методы выявления заболеваний пищевода у пациентов в разном возрасте // Медицина: теория и практика. 2020. Т. 5, № 1. С. 102–111. <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2341>.
28. Цуканов В.В., Васютин А.В., Амельчугова О.С. и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования // Тер. арх. 2014. № 2. С. 23–26. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-aspekty-gastroezofagalnoy-reflyuksnoy-bolezni-u-lits-pozhilogo-vozrasta-rezultaty-5-letnego-prospektivnogo>.
29. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 6. С. 35–40. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40>.
30. Achem S.R., DeVault K.R. Gastroesophageal reflux disease and the elderly // Gastroenterol. Clin. North. Amer. 2014. Vol. 43, № 1. P. 147–160. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.004>.
31. Adanir H., Baş B., Pakoz B. et al. Endoscopic Findings of Gastro-Esophageal Reflux Disease in Elderly and Younger Age Groups // Front. Med. (Lausanne). 2021. Vol. 8. P. 606205. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.606205>.
32. Ahmed M.G., Gillani S.W., Haddad I. et al. Pharmacotherapeutic Consideration of Gastro Esophageal Reflux Disease among Geriatric Type 2 Diabetic Patients // J. Pharmacy Pract. Commun. Med. 2019. Vol. 5, № 4. P. 69–74. <https://doi.org/10.5530/jppcm.2019.4.18>.
33. Bell R., Lipham J., Louie B. et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial // Gastrointest. Endosc. 2019. Vol. 89, № 1. P. 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.07.007>.
34. Biewenga J., Keung C., Solanki B. et al. Absence of QTc prolongation with domperidone: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT/QTc study in healthy volunteers // Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2015. Vol. 4, № 1. P. 41–44. <https://doi.org/10.1002/cpdd.126>.
35. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // J. Amer. Geriatr. Soc. 2019. Vol. 67, № 4. P. 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
36. Commisso A., Lim F. Lifestyle Modifications in Adults and Older Adults With Chronic Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) // Crit. Care Nurs. Q. 2019. Vol. 42, № 1. P. 64–74. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000239>.
37. DeVault K.R., Achem S.R. Esophageal Disease in Older Patients // In Esophag. 2021. Vol. 6, № 47. P. 804–853. <https://doi.org/10.1002/9781119599692.ch47>.
38. Furuta K., Kushiya Y., Kawashima K. et al. Comparisons of symptoms reported by elderly and non-elderly patients with GERD // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 47, № 2. С. 144–149. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0476-9>.
39. Gau S.Y., Lai J.N., Yip H.T. et al. Higher Dementia Risk in People with Gastroesophageal Reflux Disease: A Real-World Evidence // Front. Aging Neurosci. 2022. Vol. 14. P. 830729. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.830729>.
40. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // Gut. 2018. Vol. 67, № 7. P. 1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
41. Holloway R.H. Questionnaires in gastroesophageal reflux disease: What do the answers mean? // J. Gastroenterol. Hepat. 2019. Vol. 24, № 8. P. 1311–1312. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05931.x>.
42. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2004 Vol. 126. № 3. P. 660–664. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.001>.
43. Khomenko L., Vnukova A., Dvoishchikina Y. Features of endothelial dysfunction in elderly persons with coronary heart disease and concomitant gastroesophageal reflux disease // Georgian Med. News. 2019. № 287. С. 78–82.
44. Kim J.J., Jang E.J., Park J., Sohn H.S. Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based casecontrol study // PLoS ONE. 2020. Vol. 15, № 7. P. e0235163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235163>.
45. Kurin M., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease in the Elderly Patient // Drugs Aging. 2019. Vol. 36, № 12. P. 1073–1081. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00708-2>.
46. Kuze L.S., Fornari F., Collares K. et al. Association between masticatory dysfunction and gastroesophageal reflux disease: A population-based study in the elderly // J. Oral. Rehab. 2023. Vol. 50. P. 150–156. <https://doi.org/10.1111/joor.13399>.
47. Mayank J. Impact of Age on Esophageal Motility in Patients with Gastroesophageal Reflux // Gastroenterol. Hepat. Endoscopy Pract. 2022. Vol. 2, № 2. P. 80–82. https://doi.org/10.4103/ghep.ghep_44_21.
48. Mendelsohn A.H. The Effects of Reflux on the Elderly: The Problems with Medications and Interventions // Otolaryngol.

Clin. North. Amer. 2018. Vol. 51, № 4. P. 779–787. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.007>.

49. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A. *et al.* Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting // Amer. J. Med. Sci. 2015. Vol. 349, № 5. P. 421–424. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000439>.

50. Otaki F., Iyer P.G. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett Esophagus in the Elderly // Clin. Geriatr. Med. 2021. Vol. 37, № 1. P. 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.08.003>.

51. Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications // Amer. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95, № 2. P. 368–373. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01791.x>.

52. Riley C.A., Marino M.J., Hsieh M.C. *et al.* Detection of laryngeal carcinoma in the U.S. elderly population with gastroesophageal reflux disease // Head Neck. 2019. Vol. 41, № 5. P. 1434–1440. <https://doi.org/10.1002/hed.25600>.

53. Sah S.K., Kasyap A.K. Severity and Symptoms of Reflux Esophagitis in Older Patients in Nepal: A Hospital Based Cross-Sectional Study // Acta Sci. Gastron. Disord. 2019. Vol. 2, № 1. P. 03–06. <https://actascientific.com/ASGIS/pdf/ASGIS-02-0013.pdf>.

54. Shi H.X., Wang Z.F., Sun X.H. Characteristics of esophageal motility and clinical presentation in gastroesophageal reflux disease patients of different age groups // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2021. Vol. 101, № 14. P. 1015–1019. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200713-02110>.

55. Song B.G., Lee Y.C., Min Y.W. *et al.* Risk of domperidone induced severe ventricular arrhythmia // Sci. Rep. 2020. Vol. 10, № 1. P. 12158. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69053-4>.

56. Squires P.J., Pahor M., Manini T.M., Brown J.D. Effect of Gastric Acid Suppressants on Response to a Physical Activity Intervention and Major Mobility Disability in Older Adults: Results from the Lifestyle Interventions for Elders (LIFE) Study // Pharmacotherapy. 2018. Vol. 39, № 8. P. 816–826. <https://doi.org/10.1002/phar.2299>.

57. Tong L.Q. Correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with gastroesophageal reflux // Wld Chinese J. Digestol. 2019. Vol. 27, № 23. P. 1454–1459. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1454>.

58. Zhu H., Pace F., Sangaletti O., Bianchi Porro G. Features of symptomatic gastroesophageal reflux in elderly patients // Scand. J. Gastroenterol. 1993. Vol. 28, № 3. P. 235–238. <https://doi.org/10.3109/00365529309096078>.

Поступила в редакцию 05.02.2024

После доработки 13.04.2024

Принята к публикации 22.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 334–343

A.V. Ryutina¹, E.N. Kodrul¹, D.S. Kalinin¹, D.A. Popadius¹, K.P. Raevskii²

FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN ELDERLY PATIENTS (literature review)

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

In recent years, there has been an increase in the incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the elderly not only in our country, but also worldwide. In this regard, the issues of early diagnosis and development of an individualized approach to the treatment of this disease are of particular relevance. When addressing these issues, it is necessary to take into account a number of features in patients of older age groups, which include polymorbidity and polypharmacotherapy in combination with anatomical, physiological and functional age-related changes. These features are primarily reflected in the clinical picture of GERD in elderly patients, which is characterized by a more severe course with predominance of extraesophageal manifestations. Taking into account this fact, esophagogastroduodenoscopy with biopsy and subsequent histologic examination is recommended as the first line of diagnostics in patients of this age group. This method allows to suspect the presence of pathological reflux, to determine the degree of damage to the esophageal mucosa and to start therapy as early as possible. Pantoprazole is preferred as a first-line drug in comorbid elderly patients, all other patients are recommended to prescribe other representatives of this group in a standard daily dose. The main goal of early diagnosis and timely prescription of therapy for GERD in elderly patients is to achieve a stable remission, improve the quality of life and prevent the development of GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, elderly patients, clinical features, diagnosis, treatment, gastroenterology, gerontology

А.А. Яковлев^{1, 2, 3}, Г.А. Рыжак¹, А.С. Пушкин^{1, 2, 4}

РАННЕЕ ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИГОКСИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: yakotema@yandex.ru; ² Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, пер. Учебный, 5; ³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁴ Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

Исследование проводили для оценки влияния раннего измерения концентрации дигоксина в сыворотке крови (сывороточная концентрация дигоксина, СКД) на терапевтическую безопасность и эффективность применения препарата у пациентов старших возрастных групп с недавно возникшей фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. Были получены данные о том, что желудочковые аритмии *de novo*, атриовентрикулярные и синоатриальные блокады высокой степени были отмечены у 22 %, причем риск их развития имел прямую корреляцию с конечным значением СКД (среднее значение СКД — $0,88 \pm 0,78$ нг/мл против $0,45 \pm 0,71$ нг/мл; $p=0,039$) независимо от базовых характеристик. Эмпирические калькуляторы длительного мониторинга дигоксина коррелировали как с СКД ($r=0,54 \dots 0,58$; $p=0,008 \dots 0,003$), так и с риском развития нарушений проводимости. Повторные госпитализации по неотложным сердечно-сосудистым показаниям в течение 10 мес были связаны с более высокой конечной СКД ($0,82 \pm 0,77$ нг/мл у госпитализированных пациентов против $0,42 \pm 0,44$ нг/мл у негоспитализированных, $p=0,009$), при этом не было корреляции исходной СКД с летальными исходами. Таким образом, ранний мониторинг СКД может минимизировать риск нежелательных явлений при лечении фибрилляции предсердий. Существующие эмпирические калькуляторы СКД также могут применяться в клинической практике, но их прогностическая ценность для оценки долгосрочной безопасности терапии дигоксином остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дигоксин, терапевтический лекарственный мониторинг, концентрация дигоксина в сыворотке, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, пациенты пожилого и старческого возраста

Препараты наперстянки используют в клинической практике уже более 240 лет. Как правило, данный препарат используют именно у пациентов пожилого и старческого возраста. Частота назначения дигоксина резко снизилась за послед-

ние 20 лет [7] в основном из-за высокой индивидуальной вариабельности действия препарата, узкого терапевтического диапазона и появления доказательств связи между его приемом и повышенной смертностью [12, 14, 17, 20–23, 25]. Тем не менее, дигоксин до сих пор широко применяют при лечении сердечной недостаточности (СН) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП), особенно у пациентов старших возрастных групп [9, 10, 11], для которых частота его назначения достигает 30–50 % [14, 18].

Мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови (сывороточная концентрация дигоксина, СКД) используют для повышения предсказуемости терапии. Разработанные методы измерения СКД хорошо зарекомендовали себя при длительной терапии дигоксином [1, 2, 5, 19], однако в течение первых недель терапии [16], когда риск нежелательных явлений на фоне приема препарата максимален [4], результаты мониторинга не так хороши. Были предложены различные калькуляторы для расчёта дозы дигоксина на основе СКД [3, 8, 10, 11], но их точность и клиническую значимость необходимо исследовать и далее.

Цель исследования — оценка влияния раннего измерения СКД на безопасность и эффективность терапии дигоксином у пациентов старших возрастных групп с ХСН и недавно возникшей ФП.

Материалы и методы

Было проведено обсервационное когортное одноцентровое исследование с целью оценки возможной связи раннего измерения СКД и клинических исходов терапии дигоксином для контроля ЧСС. При проведении данного этапа исследова-

ния мы оценивали побочные эффекты дигоксина, факторы, влияющие на сывороточную концентрацию дигоксина (СКД), валидность клинических калькуляторов СКД, связь СКД и вероятности восстановления синусового ритма, связь уровня СКД с вероятностью отмены дигоксина, клинические корреляты высокой СКД, возможность использования СКД для прогнозирования терапевтической безопасности препарата, отдалённые исходы длительной терапии дигоксином.

В исследование были включены 170 пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, находящихся на стационарном лечении, которых разделили на две группы в зависимости от назначенной терапии: основная — бета-блокаторы + дигоксин ($n=73$); контрольная — бета-блокаторы ($n=97$). Всем пациентам была выбрана стратегия «контроля частоты», и они не имели показаний к восстановлению синусового ритма в течение предыдущего месяца. Дизайн исследования представлен на рисунке.

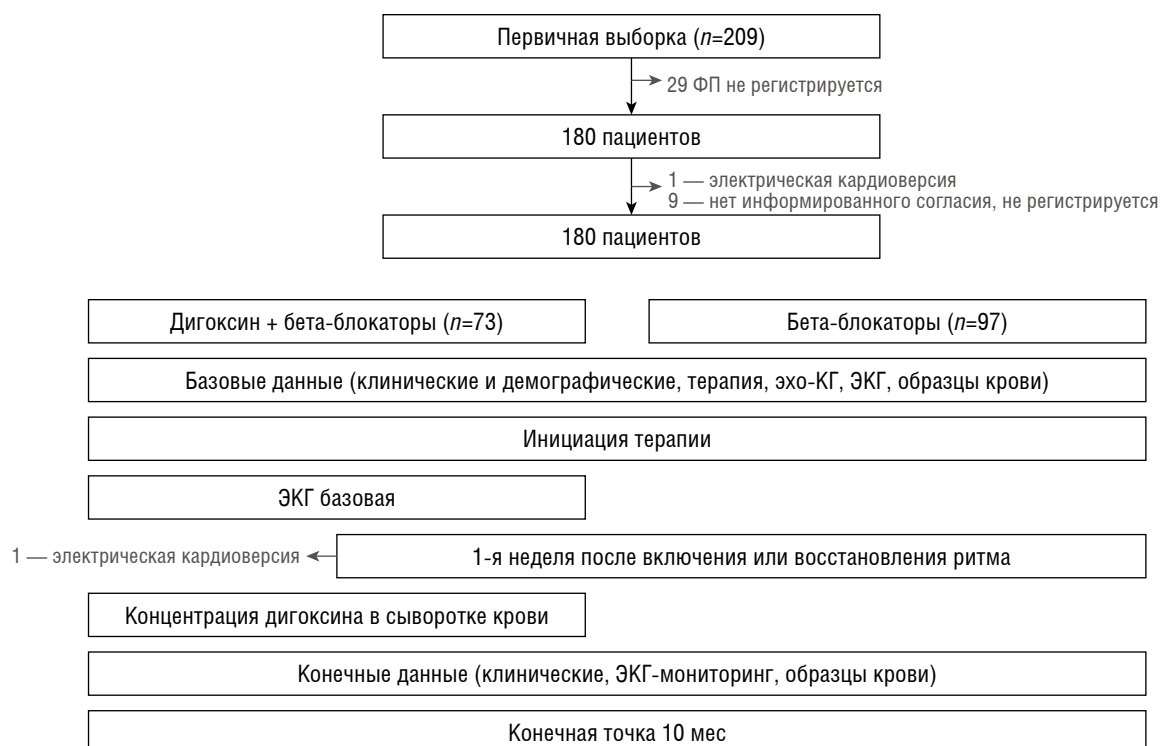
Все участники дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен местным комитетом по этике. Критерием исключения из исследования служил возраст пациентов меньше или равный 59 годам, а также возраст больше или равный 91 году. Дизайн исследования соответствовал

Хельсинкской декларации (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.) [24].

Конечной точкой считали 7-й день после включения в исследование или наступление безопасной конечной точки, определяемой как восстановление синусового ритма, блокады синусового узла или АВ-блокады II–III степени. Фазы набора и наблюдения продолжались с октября 2016 г. по февраль 2020 г.

Пациенты основной группы при поступлении получали 250 мкг дигоксина внутривенно. Если через 12–24 ч ЧСС в покое превышала 90/мин, то контроль считали недостаточным и назначали дополнительную дозу дигоксина — ещё 250 мкг. Если регистрировали ЧСС <60/мин, то дозу снижали в 2 раза — до 125 мкг. Дозу дигоксина после 1 нед от начала исследования определял врач без заранее установленных критериев, чтобы приблизить обстоятельства к «реальной» коррекции дозы и спектру нежелательных явлений. Как только пациент достигал одной из конечных точек безопасности или эффективности, прием дигоксина прекращали. Если прием дигоксина продолжался более 1 нед, его дозу также регистрировали в протоколе. Все пациенты контрольной и основной групп также принимали пероральные бета-блокаторы (табл. 1). Внутривенные препараты данной группы не использовали.

Измерение СКД проводили хемолуминесцентным методом на микрочастицах с линейностью ме-



Дизайн исследования

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа		p
	основная	контрольная	
Число пациентов, n	73	79	
Средний возраст, лет	72±9,6	70,9±9,9	0,472
Женщины, %	65	57	0,274
Средняя площадь поверхности тела, м ²	1,91±0,22	2±0,31	0,026
Средний класс mEHRA при поступлении, баллы	2,2±0,9	1,8±0,9	0,015
Калий при поступлении, ммоль/л	4,24±0,64	4,25±0,88	0,980
Частота сокращений желудочков при включении, уд/мин	100,9±27,3	96,6±30,8	0,379
<i>Медикаменты</i>			
Блокаторы кальциевых каналов, %	23	22	0,937
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	22	38	0,289
Статины, %	23	42	0,037
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, %	91	70	0,235
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2, %	14	24	0,129
Петлевые диуретики, %	57	43	0,322
Тиазидные диуретики, %	14	32	0,057
Пероральные антикоагулянты, %	53	42	0,473
Варфарин, %	44	31	0,420
<i>Бета-блокаторы</i>			
Всего, %	87	100	0,262
Бисопролол, %	50	41	0,259
Средняя доза, мг	78,9±4,1	4,6±2,7	0,01
Метопролол, %	23	36	0,056
Средняя доза, мг	78±50	63±45	0,67
Другие бета-блокаторы*, %	14	22	0,199
<i>Коморбидность</i>			
NYHA III или IV при включении, %	45	37	0,482
Инфаркт миокарда за предыдущие 12 мес, %	3	5	0,644
САД при поступлении, мм рт. ст.	133,3±27,2	141,1±25,8	0,266
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	81,5±16,1	86,9±16,6	0,107
Средний клиренс креатинина по Cockcroft–Gault, мл/мин на 1,73 м ²	73,8±37,4	85±36,5	0,107
Поперечный размер левого предсердия, мм	4,61±0,51	4,43±0,58	0,511
QRS длина, мсек	97±19	97±18	0,859
ФВ ЛЖ, %	57,2±12,7	56,2±12,0	0,975
Эпилепсия в анамнезе, %	3	3	0,882
Средняя концентрации дигоксина в сыворотке крови, нг/дл			
при включении	0,23±0,47	–	–
через 1 нед	0,61±0,72	–	–
Брадикардия <50 в мин, %	13	17	0,558
<i>Показатели через 1 нед</i>			
Восстановление синусового ритма, %	61	73	0,264
Желудочковая аритмия, %	12	15	0,915
Брадикардия <50 в мин, %	14	17	0,64
Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада de novo, %	8	2	0,194
Частота сокращений желудочков, уд/мин	74,2±17,2	69,7±10,2	0,061

Параметр	Группа		p
	основная	контрольная	
Среднесуточная доза дигоксина, мкг			
в 1-й день	275±206	—	—
в конечной точке	172±141	—	—
после 1 нед	99±99,2	—	—

* Карведилол, низкие дозы (<80 мг/сут), соталол, атенолол или бетаксолол.

Примечание. mEHRA — modified score of European Heart Rhythm Association for symptoms of atrial fibrillation.

тода 0,3–4 нг/мл. Исследование было ослепленным, то есть СКД была недоступна врачу до конца наблюдения.

Данные, собранные в ходе обследования, включали подробный анамнез ФП — класс по модифицированной классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (mEHRA), время от первого зарегистрированного пароксизма, ЭКГ- и эхо-КГ признаки ремоделирования миокарда предсердий и желудочков, перечень принимаемых препаратов с указанием доз (включая период наблюдения и 24 ч до него). Использовали калькуляторы СКД, расчеты проводили в соответствии с оригинальными данными, представленными в других работах [3, 8, 10, 11]. СКД измеряли через 20 ч после поступления в клинику и на момент восстановления синусового ритма, а при сохранении аритмии — через 1 нед после поступления в клинику.

В процессе исследования проводили оценку кардиальных и экстракардиальных нежелательных явлений. К кардиальным нежелательным явлениям относили АВ-блокады *de novo* с паузами асистолии длительностью 3 с и более при 24-часовом мониторингировании ЭКГ или при выполнении ЭКГ в покое, синоатриальные блокады II/III степени (при восстановлении синусового ритма), жизнеугрожающую желудочковую аритмию. Также проводили мониторинг экстракардиальных побочных явлений (судороги, тошнота или рвота, изменения цветовосприятия).

В связи с гемодинамической нестабильностью электрическая кардиоверсия была проведена у одного пациента контрольной группы, который впоследствии был исключен из исследования. Внутрибольничной смертности не было. Состояние всех пациентов было оценено в ходе телефонного интервью и их последующих визитов через 10 мес после включения в исследование.

Результаты и обсуждение

Побочные эффекты терапии дигоксином. Из клинически значимых побочных эффектов у 10 (14%) пациентов основной группы, получавших

дигоксин, наблюдали желудочковые аритмии, заранее определенные как желудочковые экстрасистолы *de novo* более двух в мин или групповые желудочковые экстрасистолы, либо пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Случаев внезапной сердечной смерти, устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков отмечено не было. Транзиторная депрессия сегмента ST-T >0,2 мВ в ≥2 отведениях была отмечена у 23 (32%) пользователей дигоксина. Неблагоприятная комбинированная конечная точка, включавшая брадикардию с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) <50/мин, нарушения АВ-проводимости *de novo* (паузы асистолии >3 с) и остановку синусового узла после восстановления синусового ритма, была зарегистрирована у 16 пациентов (19%) в группе дигоксина, что было сопоставимо с данными, полученными в контрольной группе пациентов, получавших терапию бета-блокаторами [ОР=1,03 (95% ДИ 0,36–3,11; $p=0,91$)]. У одного пациента основной группы была зарегистрирована полная АВ-блокада после восстановления синусового ритма и была проведена имплантация постоянного электрокардиостимулятора. Судороги имели место у 4 из 73 пациентов основной группы, принимавших дигоксин (5,5% против 2,8% до включения в исследование, ОР=2, $p=0,32$). Других экстракардиальных нежелательных явлений в течение 1-й недели не наблюдали.

Факторы, влияющие на СКД и достоверность ее клинических калькуляторов. Среднее значение СКД через 20 ч составило $0,12 \pm 0,32$ (0–1,16) нг/мл в контрольной группе и $0,51 \pm 0,48$ (0–1,67) нг/мл в основной группе с постоянным приемом дигоксина, результат имел значение 0 нг/мл в 87 и 25% случаев соответственно ($p=0,022$). Среднее значение СКД на 1-й неделе составило $0,54 \pm 0,55$ (0–2,15) и $0,94 \pm 1,31$ (0–4) нг/мл соответственно ($p=0,11$), результат имел значение 0 нг/мл в 26 и 45% соответственно. Связи между способом введения препарата и СКД в конечной точке не наблюдали.

Сравнение рассчитанной СКД (с использованием различных клинических калькуляторов [18–21]) и её прямого измерения продемонстрировало умеренную, но значимую корреляцию в конечной точке (табл. 2), однако данный показатель для всех способов расчёта был значительно выше ($p < 0,0005$) по сравнению с определённым лабораторно. Использование в комбинированной терапии пациентами варфарина, статинов, диуретиков и спиронолактона не оказывало значимого влияния на исходный и конечный уровень СКД. Средняя конечная точка СКД у пациентов, принимавших дигоксин, с экстракардиальными нежелательными явлениями составила $0,61 \pm 0,58$ нг/мл против $0,62 \pm 0,58$ нг/мл у пациентов без них ($p = 0,97$).

СКД и контроль ЧСС. При оценке корреляции дозы дигоксина и динамики ЧСЖ у пациентов старших возрастных групп с ФП и ХСН доза дигоксина в разные дни наблюдения статистически значимо коррелировала с Δ ЧСЖ. Таким образом, Δ СКД в течение краткосрочного наблюдения коррелировало с Δ ЧСЖ в тот же период ($r = -0,51$; $p = 0,009$).

СКД и спонтанное восстановление ритма. При назначении терапии сердечными гликозидами пациенту с ФП и ХСН не подразумевалась возможность восстановления синусового ритма. Однако у части пациентов (61% случаев) восстанавливался синусовый ритм, в то время как в группе больных, получавших только бета-блокаторы, восстановление ритма происходило в 73% случаев (ОР 0,84, 95% ДИ 0,5–1,32; $p = 0,37$).

Следует отметить, что частота восстановления ритма была тем выше, чем выше была доза дигоксина на момент кардиоверсии. Однако эта взаимосвязь была в значительной степени подвержена влиянию фактора давности пароксизма ФП, которая оказалась независимым предиктором вероятности кардиоверсии при ФП (средняя давность пароксизма на момент включения в исследова-

ние — $50,5 \pm 68,3$ ч против $147,3 \pm 139,8$ ч в группе не восстановивших синусовый ритм, $p = 0,003$).

Клинические корреляты высокой СКД. Более высокий уровень СКД в конечной точке ассоциировался с комбинированной конечной точкой в виде инверсии Т-волны *de novo*, эпизодов миграции водителя ритма по предсердиям после восстановления ритма или рецидивом ФП (табл. 3). Аналогичные корреляции были выявлены для средней дозы ($128,5 \pm 188,3$ мкг против $60,9 \pm 137,2$ мкг, $p = 0,028$) и суточной дозы дигоксина в конечной точке ($88,8 \pm 150$ мкг против $38,1 \pm 111,7$ мкг, $p = 0,02$). Исходный уровень СКД не был связан с какими-либо нежелательными явлениями ($p = 0,72$).

Так, оказалось, что, скорее, более высокий уровень СКД в конечной точке, а не режим дозирования дигоксина был связан с риском возникновения синдрома слабости синусового узла или АВ-блокады.

Среднее значение СКД составило $0,98 \pm 0,72$ ($0,48–2,15$) нг/мл у пациентов с любым из неблагоприятных событий по сравнению с $0,45 \pm 0,42$ ($0–2,16$) нг/мл у пациентов, у которых их не было, $p = 0,015$. Рассчитанная СКД также коррелировала с неблагоприятной комбинированной конечной точкой (см. табл. 3). Снижение ЧСС у пациентов, принимавших дигоксин, которым он был назначен впервые и у которых не происходило восстановление ритма, было связано с изменением СКД ($r = -0,49$; $p = 0,014$), но не с классом симптомов ФП по шкале mEHRA. При анализе коррелятов высокой СКД у лиц, не принимавших препарат до момента поступления, статистически значимой оказалась связь анализируемого показателя с СКФ по формуле Cockcroft–Gault ($r = -0,32$; $p = 0,02$).

В рамках исследования нами была проведена оценка наличия корреляции между СКД (нг/мл) на момент окончания исследования и вероятностью рекомендации дальнейшего приема препарата. Так

Таблица 2

Прямые измерения концентрации дигоксина в сыворотке крови (СКД) по конечным точкам и расчетные СКД по эмпирическим монограммам и уравнениям расчета дозы

Модель	R	P	Расчётная СКД НЯ+, нг/мл	Расчётная СКД НЯ–, нг/мл	p
J.R. Koup et al., 1975	0,55	0,007	$1,90 \pm 0,77$	$0,99 \pm 0,57$	0,020
R.W. Jelliffe, 1968	0,58	0,003	$4,74 \pm 2,27$	$2,43 \pm 1,73$	0,055
H. Konishi et al., 2002	0,54	0,008	$2,80 \pm 1,10$	$1,41 \pm 0,83$	0,023

Примечание. НЯ — комбинированные нежелательные явления (внутрисердечные блокады высокой степени *de novo* или желудочковые аритмии *de novo*: более двух желудочковых экстрасистол в 1 мин, неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия на ЭКГ в покое или при 24-часовом мониторинге ЭКГ).

Распределение пациентов основной группы по клиническим показателям и нежелательным явлениям на первой неделе при средней концентрации дигоксина в сыворотке крови

Клинический показатель	Частота, %	Средняя концентрация дигоксина, нг/мл		p
		НЯ+	НЯ–	
Восстановление синусового ритма	61	0,42±0,34	0,67±0,77	0,34
Рецидивирующие пароксизмы фибрилляции предсердий и смена ритма	15	0,35±0,26	0,61±0,57	0,36
СА или АВ-блокады II/III степеней <i>de novo</i>	8	1,05±0,92	0,58±0,51	0,099
Желудочковая аритмия <i>de novo</i> *	12	1,06±0,59	0,57±0,56	0,12
ЧСС в покое <50 уд/мин в конечной точке	14	0,99±0,77	0,53±0,48	0,027
Инверсия Т-волны >2 последовательных отведений ЭКГ <i>de novo</i>	32	0,76±0,58	0,53±0,55	0,16
Отмена дигоксина после конечной точки	39	0,37±0,39	0,76±0,62	0,016
Внутрисердечные блокады высокой степени <i>de novo</i> или желудочковая аритмия <i>de novo</i> *	22	0,88±0,78	0,45±0,71	0,039

Примечание. НЯ — нежелательные явления; * более двух желудочковых экстрасистол в минуту, неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия при ЭКГ в покое или при 24-часовом мониторинге ЭКГ.

как был выявлен близкий к линейному характер зависимости между Δ СКД и Δ ЧСЖ на фоне терапии дигоксином у больных с ХСН и ФП, СКД через 1 нед от инициации терапии дигоксином ожидаемо была достоверно ниже у больных, которым впоследствии препарат не был рекомендован лечащим врачом для приема в амбулаторных условиях (средняя концентрация $0,80 \pm 0,52$ нг/мл против $0,25 \pm 0,36$ нг/мл, $p=0,009$).

Отдалённые исходы терапии дигоксином. Из 57 пациентов, не принимавших ранее дигоксин, препарат был отменен после 1-й недели в 22 случаях (39%). Прекращение приема дигоксина после 1-й недели ассоциировалось с низкой СКД в конечной точке [средний СКД $0,37 \pm 0,39$ (0–1,16) нг/мл при прекращении приема дигоксина против $0,75 \pm 0,65$ (0–2,16) нг/мл при продолжающемся приеме, $p=0,009$]. Из оставшихся 35 пациентов в течение 10 мес наблюдения умерли 6 (17%) по сравнению с 3 (7%), принимавшими бета-блокаторы (OR=2,38, 95% ДИ 0,38–28, $p=0,16$). За этот период не было зарегистрировано ни одного случая прекращения приема препарата или неприверженности к нему. Не было выявлено связи между риском смерти и СКД в конечной точке (7-й день после включения в исследование либо возникновение конечной точки безопасности, определяемой как восстановление синусового ритма, синусового узла или АВ-блокады II–III степени) — среднее значение СКД $0,81 \pm 0,81$ (0–2,15) нг/мл для умерших против $0,54 \pm 0,56$ (0–2,16) нг/мл для выживших, $p=0,68$. Повторные госпитализации по неотложным сердечно-сосудистым показаниям имели место в 36% случаев. Среднее значение

СКД в конечной точке составило $0,82 \pm 0,77$ (0–2,16) нг/мл по сравнению с $0,42 \pm 0,44$ (0–1,37) нг/мл у тех, кто не был госпитализирован ($p=0,041$). Эмпирические калькуляторы СКД не показали достоверной корреляции с реально измеренной СКД ($p=0,32...0,40$ в зависимости от используемого алгоритма).

Многие исследования были посвящены изучению эффектов внутривенного введения дигоксина [5, 8, 16, 19]. В нашем исследовании была продемонстрирована дозозависимая корреляция СКД и ЧСС при быстрой дигитализации в течение 24–48 ч, подтверждая надежность раннего мониторинга СКД у пациентов с пароксизмальной ФП. В соответствии с ретроспективным анализом [14], наши данные демонстрируют умеренную, но значимую связь между эмпирическими расчетами дозы дигоксина и прямым измерением СКД. Коэффициенты регрессии для этих формул и пороговые значения СКД требуют дополнительной проверки для повышения их актуальности.

Стратегия контроля ЧСС, осуществляемая поддержанием высокой концентрации дигоксина в сыворотке крови, сопровождается большим риском развития побочных эффектов препарата [1, 2, 6, 13, 15]. Следует отметить, что показатели СКД при применении препарата на «коротком» отрезке времени не эквивалентны этим показателям при длительном приеме препарата, и поэтому при разных режимах приема дигоксина следует контролировать значения СКД. Пробы крови у пациентов были взяты через 20 ч после последней дозы, и эти значения были значительно ниже максимальной СКД при постоянном введении препаратов. Среднее

значение СКД, наблюдаемое у пациентов, включенных в данный протокол, было в среднем на 30% меньше, чем среднее значение, зарегистрированное в других исследованиях при лечении пациентов препаратами дигиталиса в стационарных условиях [5]. По нашим данным, верхний предел безопасной ранней СКД должен быть не более 1,2 нг/мл (показано в исследовании DIG при постоянном приеме наперстянки у пациентов с синусовым ритмом [2]) и, по-видимому, ближе к 0,7 нг/мл (показано, что является оптимальным при последующем анализе той же когорты больных [1]).

Среди побочных явлений терапии дигоксином преобладают нарушения внутрисердечной проводимости, тогда как желудочковая аритмия носит вторичный и кратковременный характер. Столь низкая средняя ранняя СКД, составляющая 0,88 нг/мл, по-видимому, является фактором риска длительных частых повторных госпитализаций. Как СКД, так и факт приема дигоксина не являются предикторами восстановления синусового ритма при пароксизмальной ФП.

Наши данные свидетельствуют о том, что одной недели недостаточно для стабилизации СКД в когорте пациентов пожилого и старческого возраста. Эти результаты показывают необходимость медикаментозного мониторинга в течение нескольких недель от начала лечения, особенно у лиц старших возрастных групп. Ранний мониторинг СКД также помогает оценить вклад дигоксина в контроль ЧСС при использовании комбинации дигоксина и бета-блокаторов, чтобы избежать полипрагмазии и несоблюдения режима лечения. Низкая приверженность в некоторых случаях является причиной низкой СКД, а ее мониторинг является особенно важным методом у (предположительно) неприверженных пациентов, которые, по-видимому, составляют значительную часть амбулаторных пациентов, получающих дигоксин. В целом наши данные позволяют предположить, что отклонения от нормы СКД в контексте краткосрочного ее мониторинга соответствуют конечным точкам безопасности, но не конечным точкам эффективности.

Известно, что пожилой и старческий возраст является фактором риска дигиталисной интоксикации, особенно с учетом того, что полагаться только на клиническую картину сложно из-за преобладания в старших возрастных группах атипичных и стертых форм заболеваний. В связи с этим у пациентов пожилого и старческого возраста необходим поиск объективных методов диагностики передозировки сердечных гликозидов.

Заключение

У пациентов пожилого и старческого возраста мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий в течение первой недели приема препарата позволяет определить его эффективность и оптимальную дозировку, а при сохранении низкой концентрации дигоксина в сыворотке крови позволяет обоснованно, во избежание полипрагмазии и ассоциированного с ней снижения приверженности лечению, отменить сердечный гликозид исходя из предположения о том, что в этом случае препарат не вносит достаточный вклад в контроль частоты сокращений желудочков.

Доза дигоксина и его концентрация в сыворотке крови не являются значимыми коррелятами восстановления синусового ритма и достоверно не отражают выраженность и направленность влияния на частоту сокращений желудочков у людей старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий. Мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови дает врачам клинических специальностей возможность оптимизировать режимы дозирования препарата как на стационарном, так и на амбулаторном этапе лечения.

Существует необходимость внедрения в реальную клиническую практику клинико-лабораторного мониторинга эффективности дигоксина на протяжении нескольких недель от момента инициации терапии, особенно у людей старших возрастных групп.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Adams K.F., Butler J., Patterson H. et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial // *Europ. J. Heart Failure*. 2016. Vol. 18. P. 1072–1081.
2. Ahmed A., Pitt B., Rahimtoola S.H. et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 123. P. 138–146.
3. Bauman J.L., DiDomenico R.J., Viana M., Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era // *Arch. Int. Med.* 2006. Vol. 12. P. 2539–2545.
4. Eichhorn E.J., Gheorghiu M. Digoxin // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002. Vol. 44. P. 251–266.
5. Grzesk G., Stolarek W., Kasprzak M. et al. Therapeutic drug monitoring of digoxin — 20 years of experience // *Pharmacol. Rep.* 2018. Vol. 70. P. 184–189.
6. Hu Y.-H., Tai C.-T., Tsai C.-F., Huang M.-W. Improvement of adequate digoxin dosage: an application of machine learning approach // *J. Healthcare Engineering*. 2018. Vol. 2018. Article ID 3948245. P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/3948245>.
7. Hussain Z., Swindle J., Hauptmann P.J. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era // *J. Card. Fail.* 2006. Vol. 12. P. 343–346.
8. Jelliffe R.W. Improved method of digoxin therapy // *Ann. intern. Med.* 1968. Vol. 69. P. 703–717.

9. Kongkaew C., Sakunrag I., Jianmongkol P. Non-compliance with digoxin in patients with heart failure and/or atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Arch. Cardiovasc. Dis. 2012. Vol. 105, № 10. P. 507–516.
10. Konishi H., Shimizu S., Chiba M. et al. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 27. P. 257–265.
11. Koup J.R., Jusko W.J., Elwood C.M., Kohli R.K. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design // Clin. Pharmacol. Ther. 1975. Vol. 18. P. 9–21.
12. Lopes R.D., Rordorf R., De Ferrari G.M. et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71. P. 1063–1074.
13. Muk B., Vamos M., Bogyi P. et al. The impact of serum concentration-guided digoxin therapy on mortality of heart failure patients: A long-term follow-up, propensity-matched cohort study // Clin. Cardiol. 2020. Vol. 43. P. 1641–1648.
14. Ouyang A.J., Lv Y.N., Zhong H.L. et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. 2015. Vol. 115. P. 901–906.
15. Sae-lim O., Doungngern T., Jaisue S. et al. Prediction of serum digoxin concentration using estimated glomerular filtration rate in Thai population // Int. J. General Med. 2019. Vol. 12. P. 455–463.
16. Sethi N.J., Nielsen E.E., Safi S. et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials // PLoS One. 2018. Vol. 13. P. 1–31. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193924>.
17. Shah M., Tsadok M.A., Jackevicius C.A. et al. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients >65 years of age with versus without heart failure // Amer. J. Cardiol. 2014. Vol. 114. P. 401–406.
18. Singh S., Moore H., Karasik P.E. et al. Digoxin initiation and outcomes in patients with heart failure (HFrEF and HFpEF) and atrial fibrillation // Amer. J. Med. 2020. Vol. 133. P. 1460–1470.
19. The Digitalis in acute atrial fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients // Europ. Heart J. 1997. Vol. 18. P. 649–654.
20. Triska J., Uretsky B.F., Pitt B. et al. Closing the digital divide: back to the basics of randomized controlled trials // Cardiovasc. Drugs Ther. 2023. Vol. 37. P. 807–813.
21. Turakhia M.P., Santangeli P., Winkelmayer W.C. et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. P. 660–668.
22. Washam J.B., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // Lancet. 2015. Vol. 385, № 20. P. 2363–2370.
23. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P. et al. Increased mortality among patients taking digoxin — analysis from the AFFIRM study // Europ. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 1481–1488.
24. 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. 2191–219.
25. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: the good and the bad // Trends Cardiovasc. Med. 2016. Vol. 26. P. 585–595.

Поступила в редакцию 05.06.2024

После доработки 10.06.2024

Принята к публикации 14.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 344–351

A.A. Yakovlev^{1, 2, 3}, G.A. Ryzhak¹, A.S. Pushkin^{1, 2, 4}

EARLY MEASUREMENT OF DIGOXIN CONCENTRATION IN BLOOD SERUM TO PREDICT ADVERSE EVENTS IN OLDER AGE GROUPS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110;

² City Multifield Hospital № 2, 5 Uchebnyi per., St. Petersburg 194354; ³ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; ⁴ I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022

To evaluate the effect of early measurement of serum digoxin concentration (SDC) on therapeutic safety and efficacy in patients with recent-onset atrial fibrillation and heart failure. *De novo* ventricular arrhythmias, high-grade AV node or sinus node blocks were noted in 22%, this risk was positively associated with endpoint SDC (mean SDC 0,88±0,78 ng/mL vs 0,45±0,71 ng/mL, $p=0,039$) irrespective of baseline characteristics. Empiric calculators for long-term digoxin monitoring correlated with both SDC ($r=0,54...0,58$, $p=0,008...0,003$) and risk of conductivity disturbances. Re-hospitalizations by urgent cardiovascular indications within 10 months were associated with higher endpoint SDC (0,82±0,77 ng/mL in hospitalized patients vs 0,42±0,44 ng/mL in non-hospitalized, $p=0,009$), with no association between early SDC and deaths. Early SDC monitoring may minimize the risk of adverse events in the treatment of atrial fibrillation. Existing empirical SDC calculators can also be used in clinical practice, but their predictive value for assessing the long-term safety of digoxin therapy remains unclear and requires further study.

Key words: digoxin, therapeutic drug monitoring, serum digoxin concentration, atrial fibrillation, heart failure, elderly and senile patients

В.З. Кантор¹, Н.В. Немирова¹, А.Б. Колосов²

ИНВАЛИДЫ ПО ЗРЕНИЮ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ЖИЗНЬЮ И ЕЕ ПРЕДИКТОРЫ

¹ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48, e-mail: v.kantor@mail.ru; ² Санкт-Петербургская региональная организация Всероссийского общества слепых, 197198, Санкт-Петербург, ул. Ораниенбаумская, 5

В статье по материалам проведенного в десяти регионах РФ онлайн-анкетирования 433 слепых и слабовидящих 65–94 лет констатируется, что в целом пожилые инвалиды по зрению скорее удовлетворены жизнью, чем не удовлетворены. Уровень удовлетворенности, однако, опосредуется степенью имеющихся у них ограничений жизнедеятельности и их социально-типологическими характеристиками — общими, социально-демографического плана, и специфическими, тифлологическими, в свете чего обнаруживаются соответствующие предикторы удовлетворенности. В аспекте ограничений жизнедеятельности в качестве таковых выступают способности, отражающие все основные категории жизнедеятельности. В разрезе социально-демографических характеристик пожилых инвалидов по зрению предикторами их удовлетворенности жизнью являются этап старости, на котором находится слепой или слабовидящий, включенность в семейно-бытовые отношения, образовательный статус, продолжение трудовой деятельности, наличие хобби и материальное положение, а в разрезе тифлологических характеристик — возрастной период, когда возникло инвалидизирующее нарушение зрительных функций, сохранность остаточного зрения при слепоте, а также опыт прохождения курса реабилитации.

Ключевые слова: старение и инвалидизация населения, инвалиды по зрению, слепые и слабовидящие, пожилой возраст, удовлетворенность жизнью, ограничения жизнедеятельности, социально-демографические характеристики, глубина и время возникновения зрительного нарушения

Старение населения, являющееся глобальной демографической тенденцией [2, 9, 22, 25, 28], сочетается с его инвалидизацией [14], причем, по прогнозным оценкам, риск инвалидности пожилых людей будет становиться все более заметным по мере продолжения процесса демографического старения [21].

Между тем фактор инвалидности усугубляет специфические дефициты, имманентные жизнедеятельности человека на поздних этапах онтогенеза: если старение как таковое часто сопровождается снижением физических, когнитивных и сенсорных

способностей, что может привести к ограничениям в повседневной жизни [26], а наряду с ухудшением здоровья происходит утрата профессиональных и межличностных связей, изменяется социальная роль, трансформируются цели и смысл жизни [4], то инвалиды пожилого возраста характеризуются повышенным уровнем социальной дезинтеграции из-за ограничения физической и экономической самостоятельности, нарушения внутрисемейных и внесемейных социальных контактов, чем определяется их особая нуждаемость в мерах социально-реабилитационной поддержки, в том числе — в социально-бытовом обучении [16]. Более того, по отношению к инвалидам пожилого возраста во многом иными становятся номенклатура и содержание задач реабилитационной работы и функционально-ролевая позиция реабилитолога [20]. В итоге, «инвалидизация населения выступает одним из актуальных вызовов обществу в условиях демографического старения населения» [14].

Между тем, несмотря на то, что комплекс негативных обстоятельств, типичных для инвалидности на поздних этапах онтогенеза, со всей очевидностью обнаруживается в витальной плоскости, инвалиды пожилого возраста, как ни парадоксально, не изучались в аспекте их удовлетворенности жизнью, хотя эмпирические исследования соответствующей направленности активно реализуются, с одной стороны, применительно к лицам пожилого возраста, не имеющим инвалидности [13, 15, 23, 24], а с другой — применительно к лицам с инвалидностью и ограниченными возможностями здоровья, но более молодого возраста [1, 10, 17]. В итоге, отсутствует эмпирически фундированное представление об инвалидах пожилого возраста в принципиально важном аспекте, ибо удовлетворенность жизнью, будучи значимым звеном в структуре активности личности, включена в механизм обратной связи между разными составляющими и этапами жиз-

ненной активности личности [3]. Более того, удовлетворенность жизнью оказывает существенное влияние на поведение людей в трудных жизненных ситуациях, что выражается в выборе стратегий и конкретных способов решения сложных жизненных задач [3].

В полной мере это касается и такой категории инвалидов пожилого возраста, как инвалиды по зрению, ибо при том, что в общем контингенте инвалидов по зрению лица пожилого возраста составляют большинство [18], изучение их удовлетворенности жизнью представляло собой лишь некую побочную линию при реализации иных исследовательских приоритетов, причем инвалиды по зрению именно пожилого возраста не выступали здесь в качестве основной целевой группы исследования [19]. В свете же результатов пилотных поисково-констатирующих экспериментов, касающихся качества, стиля и образа жизни инвалидов по зрению пожилого возраста, обнаруживаются пусть и существенные, но только отдельные и косвенные характеристики их удовлетворенности жизнью [6–8]. В результате, отсутствуют важные эмпирические ориентиры оптимизации комплексного сопровождения инвалидов по зрению пожилого возраста. На восполнение данного пробела и было направлено предпринятое исследование.

Его цель состояла в том, чтобы изучить уровень удовлетворенности инвалидов по зрению пожилого возраста жизнью в его взаимосвязи со степенью имеющихся у них ограничений жизнедеятельности, а также с их социально-типологическими характеристиками — общими, лежащими в социально-демографической плоскости, и специфическими, связанными с аномальным фактором (глубина и время возникновения инвалидизирующего нарушения зрительных функций).

Материалы и методы

Исследование проводили в формате онлайн-анкетирования с использованием Yandex Form на базе региональных организаций Всероссийского общества слепых (ВОС), осуществляющих свою деятельность на территории десяти субъектов РФ — в Санкт-Петербурге, в Архангельской, Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Новгородской, Псковской обл., в Республике Карелия и Республике Коми. В качестве респондентов в эксперименте на добровольных началах и на основе информированного согласия приняли участие 433 инвалида по зрению 65–94 лет, в том числе:

- слепых (инвалидов I группы) — 252, слабовидящих (инвалидов II группы) — 181;
- лиц, имеющих инвалидизирующее нарушение зрения с детства (0–17 лет), — 130; лиц, у которых инвалидизирующее нарушение зрения произошло в молодости (18–35 лет), — 41; лиц, у которых инвалидизирующее нарушение зрения произошло в среднем возрасте (36–60 лет), — 138; лиц, у которых инвалидизирующее нарушение зрения произошло в пенсионном возрасте (61 год и старше), — 124;
- мужчин — 162, женщин — 271;
- лиц, находящихся на этапе ранней старости (65–74 года), — 258; лиц, находящихся на этапах поздней старости (75–90 лет) и долгожительства (старше 90 лет), — 175 (173 и 2 соответственно)¹;
- лиц с неполным средним образованием — 33; лиц с общим средним образованием — 112; лиц со средним профессиональным образованием — 168; лиц с высшим образованием — 119, лиц, имеющих ученую степень, — 1;
- лиц, в настоящее время работающих, — 60, не работающих — 373;
- лиц, чьим текущим или последним местом работы является учреждение или организация системы ВОС, — 152; лиц, чьим текущим или последним местом работы являлось учреждение или организация на открытом рынке труда, — 281;
- лиц, проходивших курс реабилитации на базе соответствующего специализированного центра для инвалидов по зрению, — 125; лиц, не проходивших курс реабилитации на базе соответствующего специализированного центра для инвалидов по зрению, — 308;
- лиц, состоящих в браке, — 151; лиц, не состоящих в браке, — 282, из них вдовствующих лиц — 201, находящихся в разводе — 44, никогда не состоящих в браке — 37;
- лиц, имеющих детей, — 349; лиц, не имеющих детей, — 84;
- лиц, проживающих с родственниками, — 218; лиц, проживающих отдельно от семьи, — 215.

Основным компонентом методики исследования выступила адаптированная русскоязычная версия краткой формы индекса удовлетворенности жизнью для «третьего возраста» (Life Satisfaction Index for the Third Age-Short Form; LSITA-SF)

¹ Здесь и далее разграничение этапов старости проводится в соответствии с Классификацией возраста ВОЗ.

Э. Барретта [5]. Согласно данной диагностической методике, респонденты должны были оценить степень своего согласия с каждым из предложенных 12 утверждений по шестибальной шкале, где 1 — полностью не согласен, 6 — полностью согласен.

Полученные с помощью методики LSITA-SF количественные показатели интерпретируют с тех позиций, что чем выше значение суммарного индекса удовлетворенности жизнью в «третьем возрасте», тем в большей мере пожилые люди удовлетворены жизнью. Исходя из этого различают уровни удовлетворенности/неудовлетворенности пожилых граждан жизнью: «полностью не удовлетворен» (значение суммарного индекса составляет <13 баллов), «в целом не удовлетворен» (значение суммарного индекса 13–25 баллов), «скорее не удовлетворен» (значение суммарного индекса 25–37 баллов), «скорее удовлетворен» (значение суммарного индекса 37–49 баллов), «в целом удовлетворен» (значение суммарного индекса 49–61 балл) и «полностью удовлетворен» (значение суммарного индекса 61–72 балла).

Вторым компонентом диагностической методики явился авторский блок вопросов, предполагавших самооценку респондентами степени имеющихся у них ограничений жизнедеятельности применительно к каждой из семи категорий жизнедеятельности, учитываемых при экспертизе граждан в целях установления инвалидности: способности к самообслуживанию, способности к самостоятельному передвижению, способности к ориентации, способности к общению, способности контролировать свое поведение, способности к обучению и способности к трудовой деятельности¹. Заложенная в анкету оценочная шкала от 0 до 3 баллов, где 0 — способность фактически полностью отсутствует, 3 — способность практически не ограничена, была также выстроена в логике, реализуемой в рамках данной экспертизы.

Кроме того, в ходе опроса респонденты сообщали о себе сведения социально-демографического плана и информацию, касающуюся глубины, характера и времени возникновения инвалидизирующего нарушения зрительных функций.

Полученные количественные данные подвергали многоаспектной математико-статистической обработке. Для оценки достоверности различий

между средними значениями искомых показателей в парных группах рассчитывали t -коэффициент Стьюдента для независимых выборок; для установления различий средних значений изучавшихся показателей в нескольких группах проводили однофакторный дисперсионный анализ (Anova). Подсчет осуществляли с использованием программного продукта SPSS'22. Результаты проверки по t -критерию Стьюдента и Anova для выборок неравной численности принимали во внимание, если дисперсии по критерию Ливена статистически значимо не различались ($p > 0,05$). В случае несоответствия требованию равенства дисперсий при анализе Anova вместо F -критерия использовали T -критерий Уэлча и тест Брауна—Форсайта.

Результаты и обсуждение

Результаты диагностики, полученные на основе адаптированной русскоязычной версии методики LSITA-SF, свидетельствуют о том, что инвалиды по зрению пожилого возраста скорее удовлетворены жизнью: суммарное значение соответствующего индекса, интегрирующее средние по выборке значения по каждому из 12 оценивавшихся респондентами утверждений (таблица), составило 44,66 балла.

Это отражает своего рода мейнстрим — хотя индивидуальными показателями удовлетворенности жизнью у пожилых инвалидов по зрению охватывается в общей сложности весь ее уровеньный диапазон, включая и крайние его области, характеризующие полную неудовлетворенность и, наоборот, полную удовлетворенность жизнью, у основной массы слепых и слабовидящих пожилого возраста показатели удовлетворенности жизнью тяготеют к центральной части данного диапазона, находясь в границах между относительной неудовлетворенностью жизнью и удовлетворенностью ею в целом. Так, по материалам опроса, 163 (37,6%) респондента скорее удовлетворены жизнью, а еще по 101 (23,3%) — скорее не удовлетворены жизнью или, напротив, удовлетворены ею в целом. Между тем, полностью удовлетворены жизнью только 35 (8,1%) опрошенных инвалидов по зрению пожилого возраста, не удовлетворены жизнью лишь 31 (7,2%); полная же неудовлетворенность жизнью имеет место и вовсе в сугубо единичных случаях — 2 (0,5%) респондента.

В то же время, в удовлетворенности жизнью инвалидов по зрению пожилого возраста отчетливо обнаруживаются различия в зависимости от степени ощущаемых ими ограничений жизнедеятельно-

¹ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72921006/>.

Показатели удовлетворенности жизнью у инвалидов по зрению пожилого возраста (по методике LSITA-SF), баллы

	Утверждение	Среднее значение индекса удовлетворенности
1	Чем старше я становлюсь, тем лучше мне кажется жизнь	2,99
2	Сейчас я проживаю самый унылый период моей жизни*	4,38
3	Я счастлив так же, как и в молодости	2,92
4	Моя жизнь нравилась бы мне больше, если бы она не была такой скучной*	4,17
5	Моя жизнь могла бы быть счастливее, чем сейчас*	3,72
6	Все, что я делаю, кажется мне скучным или однообразным*	4,36
7	Я надеюсь, что в будущем меня ждут интересные и радостные события	3,77
8	Мои повседневные дела интересны мне так же, как и прежде	3,71
9	Моя жизнь прекрасна	3,41
10	Мои дела в полном порядке	3,51
11	Оглядываясь на прошлое, я испытываю чувство удовлетворения	3,91
12	Мне нравится всё то, чем я сейчас занимаюсь	3,81
<i>Итого</i>		44,66

* Для пунктов 2, 4, 5, 6 расчет согласно методике LSITA-SF производили по инвертированной шкале.

сти, с одной стороны, и их социально-типологических характеристик — с другой, причем речь здесь идет и о характеристиках социально-демографического плана, и о специфических характеристиках, лежащих в тифлологической плоскости и связанных с аномальным фактором. Тем самым определяются соответствующие предикторы удовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению.

Инвалиды по зрению пожилого возраста: ограничения жизнедеятельности как предикторы удовлетворенности/неудовлетворенности жизнью

Изучение уровня удовлетворенности жизнью, зафиксированного у пожилых инвалидов по зрению с помощью методики LSITA-SF, в его соотношении со степенью испытываемых ими, согласно самооценке, ограничений жизнедеятельности отражает дифференциацию контингента пожилых слепых и слабовидящих в соответствующем разрезе, когда группы таких инвалидов по зрению с разным уровнем удовлетворенности жизнью достоверно различаются и в аспекте субъективно ощущаемых ограничений жизнедеятельности. Более того (и эта тенденция актуальна для всех основных категорий жизнедеятельности), удовлетворенность жизнью пожилых инвалидов по зрению оказывается тем выше, чем сохраннее их способность к осуществлению жизнедеятельности в ключевых ее измерениях.

В частности, что касается способности к самообслуживанию, то инвалиды по зрению пожилого возраста, которые, по их оценке, не в состоянии себя обслуживать и нуждаются в постоянной по-

сторонней помощи и уходе (9% выборки) скорее не удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 36,08 балла), тогда как пожилые слепые и слабовидящие, хотя бы отчасти способные к самообслуживанию, пусть и с регулярной помощью других лиц и с использованием вспомогательных тифлотехнических средств и приспособлений (23,6% выборки), а также те пожилые инвалиды по зрению, кто справляется с самообслуживанием, но с большими, чем в норме, временными затратами и при разбиении реализуемых бытовых процессов на несколько укороченных этапов (37,6% выборки), жизнью скорее удовлетворены (индексы удовлетворенности, соответственно, 43,57 и 43,89 балла). Наконец, инвалиды по зрению пожилого возраста, чья способность к самообслуживанию, по их мнению, фактически не ограничена (29,8% выборки), и вовсе в целом удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 49,10 балла). При этом обнаруживающиеся межгрупповые различия носят статистически значимый характер ($MS_{bg}=3266,405$; $MS_{wg}=125,406$; $F=26,047$; $p=0,000^1$).

Сходный тренд имеет место и применительно к способности к самостоятельному передвижению, и хотя спектр различий здесь не столь широк, они, тем не менее, также статистически значимы ($MS_{bg}=2114,578$; $MS_{wg}=133,46$; $F=15,844$; $p=0,000$).

¹ Здесь и далее: MS_{bg} — межгрупповой средний квадрат; MS_{wg} — внутригрупповой средний квадрат; F — отношение; p — уровень значимости.

Речь идет о том, что пожилые слепые и слабовидящие, пусть даже и оценивающие свою способность к самостоятельному передвижению как в той или иной мере ограниченную — будь то полная неспособность к самостоятельному передвижению и нуждаемость в постоянной помощи сопровождающего (14,5% выборки) или способность к самостоятельному передвижению, но либо с частичной помощью сопровождающего (30,5% выборки), либо с увеличенными затратами времени и лишь при перемещении только на небольшие расстояния (34,6% выборки), — тем не менее скорее удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 40,13; 44,64; 43,43 балла соответственно). Однако те инвалиды по зрению пожилого возраста, кто полагает свою способность к передвижению фактически не ограниченной (20,3% выборки), демонстрируют более высокий уровень удовлетворенности жизнью, описываемый формулой «в целом удовлетворен» (индекс удовлетворенности 50,06 балла).

Аналогичным образом — и фиксируемые здесь межгрупповые различия тоже статистически значимы ($MS_{bg}=2928,440$; $MS_{wg}=127,769$; $F=22,92$; $p=0,000$) — инвалиды по зрению пожилого возраста, которые и свою способность к ориентации полагают в определенной мере редуцированной, также характеризуются несколько меньшей удовлетворенностью жизнью, нежели те, кто данную свою способность расценивает как фактически не ограниченную. Более того, если пожилые инвалиды по зрению, по их сведениям, вовсе не способны к ориентации и нуждающиеся в этом плане в постоянной помощи других лиц (11,1% выборки), скорее не удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 37,44 балла), то их сверстники, хотя бы отчасти способные к ориентации, пусть и с помощью других лиц (23,8% выборки), или способные к самостоятельной ориентации, но только в привычной обстановке и в привычных ситуациях (36,5% выборки), жизнью скорее удовлетворены (индексы удовлетворенности 44,74 и 43,17 балла соответственно). Те же инвалиды по зрению пожилого возраста, кто фактически не ощущает ограничений в аспекте способности к ориентации (28,6% выборки), вообще в целом удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 49,30 балла).

В свою очередь, инвалиды по зрению пожилого возраста, полагающие себя практически лишенными способности к общению и нуждающимися в постоянной помощи со стороны (2,5% выборки), скорее не удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 32,09 балла), в то время как пожилые

слепые и слабовидящие, по их оценке, способные к общению, но либо нуждающиеся при установлении контактов в регулярной частичной помощи со стороны (11,8% выборки), либо коммуницирующие лишь с ограниченным кругом людей (30,9% выборки), жизнью все же скорее удовлетворены (индексы удовлетворенности, соответственно, 41,57 и 40,22 балла). Наконец, инвалиды по зрению пожилого возраста, вовсе не испытывающие ограничений и трудностей в общении с окружающими (54,7% выборки), демонстрируют уровень удовлетворенности жизнью, приближающийся к тому, когда речь может идти об удовлетворенности в целом (индекс удовлетворенности 48,42 балла). При этом межгрупповые различия здесь характеризуются статистической значимостью ($MS_{bg}=2738,754$; $MS_{wg}=93,125$; $F=29,410$; $p=0,000$).

Сходная картина удовлетворенности жизнью и тоже при достоверных различиях между разными группами инвалидов по зрению пожилого возраста ($U_{элч}=34,426$; $p=0,000$, Браун—Форсайт=175,638; $p=0,000^1$) наблюдается и при рассмотрении ее в связи с имеющейся у пожилых слепых и слабовидящих способностью контролировать свое поведение. Те из них, кто констатирует свою полную неспособность контролировать собственное поведение и нуждаемость в постоянной помощи и надзоре в соответствующем плане со стороны других лиц (1,8% выборки), скорее не удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 34,88 балла), тогда как пожилые слепые и слабовидящие, у которых согласно их самооценке данная способность пусть и редуцирована, но хотя бы в какой-то мере сохранена, жизнью скорее удовлетворены, будь то те (6,5% выборки), кто очень часто не справляется с контролем своего поведения, не критичен к окружающей обстановке, но может с этим справляться при регулярной помощи других лиц, корректирующих их поведение (индекс удовлетворенности 41,14 балла), или те (30,3% выборки), кому на фоне неспособности контролировать свое поведение в сложных жизненных ситуациях, тем не менее, удается самим частично корректировать его (индекс удовлетворенности 42,05 балла), или, наконец, те (61,4% выборки), у кого вовсе не возникает каких бы то ни было ограничений и сложностей в поведенческом плане (индекс удовлетворенности 46,62 балла).

¹ Здесь и далее: Уэлч — Т-критерий Уэлча; Браун—Форсайт — значение показателя по тесту Браун—Форсайта; p — уровень значимости.

Статистически значимые различия ($U_{элч} = 197,207$; $p=0,000$; Браун–Форсайт = 320,125; $p=0,000$) обнаруживаются и по линии *способности к обучению*, понимаемой в данном случае как способность инвалида по зрению пожилого возраста целенаправленно и регулярно расширять свои знания в различных областях, систематически обучаясь на каких-либо курсах, занимаясь в тех или иных образовательных кружках, посещая лектории и т. п. Причем даже применительно к тем инвалидам по зрению пожилого возраста, у кого способность к систематическому обучению в таких форматах редуцирована, отчетливо прослеживается тенденция роста показателей удовлетворенности жизнью с повышением степени сохранности данной способности, пусть эти показатели и относятся к уровню, характеризуемому формулой «скорее удовлетворен» (индексы удовлетворенности 40,42; 44,36 и 46,05 балла соответственно). Речь идет о пожилых инвалидах по зрению, у которых, по их оценке, способность к обучению, соответственно, либо отсутствует вовсе (33,3% выборки), либо может быть реализована только на базе специализированных учреждений Общества слепых (30,5% выборки) или на базе культурно-образовательных учреждений массового назначения, но при обязательном создании специальных условий (19,2% выборки). Инвалиды же по зрению пожилого возраста, не ощущающие ограничений в плане способности к обучению (17,1% выборки), и вовсе в целом удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 51,91 балла).

Аналогичный тренд обнаруживается, наконец, и в разрезе *способности к трудовой деятельности*: чем сохраннее у инвалидов по зрению пожилого возраста данная способность, тем выше показатели их удовлетворенности жизнью, причем это имеет место даже в пределах одной части соответствующего уровневой диапозона.

Так, что касается пожилых инвалидов по зрению, которые испытывают ограничения в плане трудоспособности, то хотя все они скорее удовлетворены жизнью, но те из них (52,2% выборки), кто, по их мнению, не в состоянии самостоятельно осуществлять трудовую деятельность и может выполнять лишь элементарные трудовые действия при помощи других лиц, демонстрируют более низкие показатели удовлетворенности жизнью, чем пожилые инвалиды по зрению (21,9% выборки), кому доступна трудовая деятельность хотя бы на базе специализированных учреждений или организаций системы Общества слепых, а они, в свою очередь, — более

низкие показатели удовлетворенности, нежели пожилые инвалиды по зрению (18,2% выборки), которые при корректировке квалификационных требований, снижении тяжести, напряженности труда и уменьшении объема работы способны осуществлять трудовую деятельность и в обычных условиях (индексы удовлетворенности, соответственно, 41,62; 45,91 и 48,22 балла). Что же касается инвалидов по зрению пожилого возраста, для кого реализация трудовой деятельности, по их оценке, вовсе не сопряжена с какими бы то ни было ограничениями и сложностями (7,6% выборки), то они вообще в целом удовлетворены своей жизнью (индекс удовлетворенности 53,45 балла). При этом обнаруживающиеся межгрупповые различия статистически значимы ($MS_{bg}=1931,197$; $MS_{wg}=98,772$; $F=19,552$; $p=0$).

Таким образом, ограничения жизнедеятельности, причем в разрезе каждой из ее основных категорий, выступают в качестве предикторов удовлетворенности/неудовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению.

Инвалиды по зрению пожилого возраста: социально-демографические предикторы удовлетворенности жизнью

Соотнесение уровня удовлетворенности жизнью, выявленного у пожилых инвалидов по зрению с помощью методики LSITA-SF, с их социально-демографическими характеристиками свидетельствует о существовании здесь достоверных различий по линии таких характеристик, как нахождение на том или ином этапе старости, семейное положение, наличие детей, проживание с семьей, уровень образования, наличие работы, наличие хобби и материальное благополучие. В то же время, гендерная принадлежность и профиль образования в данном случае не оказывают значимого дифференцирующего влияния.

Что касается того этапа старости, на котором находится инвалид по зрению, то у слепых и слабовидящих 65–74 лет (ранняя старость) фиксируют более высокие показатели удовлетворенности жизнью, чем у слепых и слабовидящих 75 лет и старше (поздняя старость и долгожительство), и хотя и те, и другие скорее удовлетворены жизнью (индексы удовлетворенности, соответственно, 45,98 и 42,72 балла), это различие статистически значимо ($t=3,177$; $df=431$; $p=0,002^1$). Тем самым,

¹ Здесь и далее: t (t -test) — значение критерия t ; df — число степеней свободы; p — уровень значимости.

по мере старения удовлетворенность жизнью инвалидов по зрению имеет тенденцию к снижению.

В свою очередь, и при разном семейном статусе инвалиды по зрению пожилого возраста тоже скорее удовлетворены жизнью, однако — и это принципиально важно — пожилые слепые и слабовидящие, состоящие в браке, испытывают большую удовлетворенность жизнью (индекс удовлетворенности 47,26 балла), чем разведенные (индекс удовлетворенности 45,84 балла), вдовствующие (индекс удовлетворенности 43,37 балла) и, особенно, одинокие, никогда в браке не состоявшие (индекс удовлетворенности 39,65 балла), причем данные межгрупповые различия также статистически значимы ($MS_{bg}=782,678$; $MS_{wg}=106,804$; $F=7,328$; $p=0,000$).

Кроме того, инвалиды по зрению пожилого возраста, имеющие детей, более удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 45,44 балла), нежели бездетные (индекс удовлетворенности 41,42 балла), а живущие в семьях (индекс удовлетворенности 46,51 балла) — нежели одиноко проживающие (индекс удовлетворенности 42,79 балла). И хотя во всех случаях пожилые слепые и слабовидящие также скорее удовлетворены жизнью, статистически значимый характер соответствующих различий ($t=3,171$; $df=431$; $p=0,002$ и $t=3,727$; $df=431$; $p=0$) свидетельствует о позитивном влиянии фактора включенности в семейно-бытовые отношения на удовлетворенность жизнью пожилых инвалидов по зрению.

Что же касается образовательного статуса, то и пожилые слепые и слабовидящие с высшим образованием (27,7% выборки), и те инвалиды по зрению пожилого возраста, чья образовательная карьера ограничилась лишь получением максимум среднего образования — профессионального или общего (72,3% выборки), тоже скорее удовлетворены жизнью, однако показатели удовлетворенности, фиксируемые у первых (индекс удовлетворенности 46,73 балла), превосходят соответствующие показатели, имеющие место у вторых (индекс удовлетворенности 43,87 балла), и в свете данного различия, а оно статистически значимо ($t=2,532$; $df=431$; $p=0,002$), обнаруживается важность вузовского образования инвалидов по зрению для достижения отсроченного эффекта в плане оптимизации уровня их удовлетворенности жизнью уже на поздних этапах онтогенеза.

Между тем, в зависимости от наличия или отсутствия работы и хобби, а также от характера оценки собственного материального положения,

удовлетворенность жизнью пожилых слепых и слабовидящих дифференцируется еще отчетливее, когда показатели удовлетворенности отражают уже разные ее уровни, описываемые формулами «в целом удовлетворен» и «скорее удовлетворен».

Так, те инвалиды по зрению пожилого возраста, кто продолжает трудовую деятельность и у кого есть хобби, будь то различные виды музыкальных занятий (26% выборки), чтение книг (19% выборки), рукоделие и декоративно-прикладное творчество (18% выборки), цветоводство (13% выборки), спорт и танцы (12% выборки) и другое, в целом удовлетворены жизнью (индексы удовлетворенности 51,77 и 49,84 балла соответственно), тогда как их слепые и слабовидящие сверстники, которые не работают и не имеют досуговых занятий и увлечений, испытывают меньшую удовлетворенность жизнью (индексы удовлетворенности 43,52 и 40,13 балла соответственно), и в обоих случаях различия являются статистически значимыми ($t=5,825$; $df=431$; $p=0$ и $t=10,73$; $df=431$; $p=0$). Следовательно, участие в общественно-полезном труде и духовная активность, реализуемая в досуговой сфере, способствуют формированию у пожилых инвалидов по зрению более позитивного восприятия жизни.

Вместе с тем, применительно к трудовой деятельности обнаруживается важный в данном контексте аспект: инвалиды по зрению пожилого возраста, чьим нынешним или последним перед завершением трудовой деятельности местом работы является специализированное предприятие или учреждение Общества слепых, характеризуются более высокими показателями удовлетворенности жизнью, чем занятые на открытом рынке труда (индексы удовлетворенности 47,10 и 43,35 балла соответственно). И хотя и те, и другие скорее удовлетворены жизнью, зафиксированное различие статистически значимо ($t=3,578$; $df=431$; $p=0,000$). Таким образом, труд именно в специально созданных условиях и в коллективе товарищей по судьбе служит дополнительным ресурсом повышения удовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению.

Наконец, если те инвалиды по зрению пожилого возраста, чье материальное положение, по их оценке, вполне благополучно, в целом удовлетворены жизнью (индекс удовлетворенности 52,05 балла), то пожилые слепые и слабовидящие, оценивающие свое материальное положение менее позитивно, демонстрируют и редуцированный уровень удовлетворенности жизнью, причем чем менее обеспеченными в материальном плане они себя ощущают,

рассматривая собственное материальное положение как скорее благополучное, скорее неблагоприятное или совершенно неблагоприятное, тем ниже показатели их удовлетворенности жизнью (индексы удовлетворенности, соответственно, 46,86; 42,30 и 39,74 балла). И статистически значимый характер этих межгрупповых различий ($MS_{bg}=1749,121$; $MS_{wg}=100,045$; $F=17,483$; $p=0$) указывает на важность материальной обеспеченности инвалидов по зрению пожилого возраста в аспекте их удовлетворенности жизнью.

Таким образом, социально-демографическими предикторами удовлетворенности инвалидов по зрению пожилого возраста жизнью выступают этап старости, на котором находится слепой или слабовидящий, включенность в семейно-бытовые отношения, участие в трудовой деятельности, наличие хобби и субъективно ощущаемый уровень материального благополучия.

***Инвалиды по зрению пожилого возраста:
тифологические предикторы
удовлетворенности жизнью***

Рассмотрение полученных с помощью методики LSITA-SF результатов диагностики удовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению в соотношении с их специфическими типологическими характеристиками, связанными с аномальным фактором, выявляет весьма своеобразную картину дифференциации этого контингента в соответствующем аспекте.

Прежде всего достоверные различия обнаруживаются между теми, у кого инвалидизирующее нарушение зрительных функций возникло на разных возрастных этапах. Кроме того, при отсутствии статистически значимых различий в соответствующем плане между слепыми и слабовидящими, таковые, тем не менее, проявляются на внутригрупповом уровне — среди слепых, когда линия дифференциации пролегает между тотально слепыми и частичнозрячими с разным по степени сохранности остаточным зрением. Наконец, значимое обстоятельство связано с тем, проходил ли инвалид по зрению курс реабилитации в соответствующем центре.

Что касается возрастного этапа, на котором возникло инвалидизирующее нарушение зрения, то те, у кого это произошло в возрасте 7–17 лет (9,2% выборки) и в 17–21 год (2,3% выборки), в целом удовлетворены жизнью (индексы удовлетворенности, соответственно, 49,23 и 50,70 балла). Близкие показатели, но характеризующие все же более низкий уровень удовлетворенности жизнью

(индексы удовлетворенности 48,22 и 48,19 балла соответственно), демонстрируют пожилые инвалиды по зрению, у кого зрительное нарушение зафиксировано в возрасте 0–3 года (14,8% выборки) и в 21–35 лет (7,2% выборки). В остальных случаях, когда инвалидизирующее нарушение зрения возникло либо в возрасте 3–7 лет (6% выборки), либо в 35–60 лет (31,9% выборки), в 60–75 лет (22,9% выборки) или в возрасте старше 75 лет (5,8% выборки), показатели удовлетворенности жизнью предстают как редуцированные (индексы удовлетворенности, соответственно, 44,31; 42,95; 41,91 и 42,20 балла). Таким образом, при статистической значимости всех межгрупповых различий ($MS_{bg}=529,079$; $MS_{wg}=104,619$; $F=5,057$; $p=0$) складывающаяся картина свидетельствует в целом о том, что чем более продолжительный временной период после возникновения зрительного нарушения и до наступления старости имеет инвалид по зрению для адаптации к жизни в условиях зрительной депривации, тем выше становится в конечном счете его удовлетворенность этой жизнью в пожилом возрасте.

В свою очередь, все слепые пожилого возраста скорее удовлетворены жизнью, однако — и эти внутренние различия статистически значимы ($MS_{bg}=437,823$; $MS_{wg}=108,447$; $F=4,037$; $p=0,003$), с одной стороны, тотально слепые (19,6% выборки) и, с другой — частичнозрячие, видящие силуэты (25,9% выборки) или различающие предметы на расстоянии более 2 м (28,2% выборки), характеризуются несколько более высокими показателями удовлетворенности жизнью (индексы удовлетворенности, соответственно, 44,53; 44,33 и 47,48 балла), нежели те (12,2% выборки), кто обладает лишь светоощущением или (14,1% выборки) различает только счет пальцев у глаз (индексы удовлетворенности, соответственно, 42,13 и 42,02 балла). Следовательно, в аспекте удовлетворенности жизнью более благоприятна принадлежность пожилых слепых к полярным в плане сохранности остаточного зрения категориям в рамках данной нозологической группы.

Наконец, фактор прохождения курса реабилитации проявляет себя в том, что у тех инвалидов по зрению пожилого возраста, кто имеет подобный опыт, показатели удовлетворенности жизнью, тяготея к параметрам, релевантным уровню удовлетворенности в целом, достоверно выше ($t=4,337$; $df=431$; $p=0$), чем у тех, кто такой курс не проходил (индексы удовлетворенности, соответственно, 48,05 и 43,29 балла). Тем самым, пусть и косвен-

но, но просматривается сущностная связь между уровнем реабилитированности пожилых инвалидов по зрению и уровнем их удовлетворенности жизнью.

Таким образом, возраст, в котором возникло инвалидизирующее нарушение зрительных функций, наличие или отсутствие остаточного зрения при слепоте и прохождение специального курса реабилитации выступают в качестве тифлологических предикторов удовлетворенности жизнью инвалидов по зрению пожилого возраста.

Заключение

Реализованное эмпирическое исследование было посвящено актуальной в контексте взаимосвязи демографических тенденций старения населения и его инвалидизации проблеме, касающейся удовлетворенности жизнью инвалидов пожилого возраста такой специфической категории, как инвалиды по зрению.

Полученные данные свидетельствуют, прежде всего, о том, что в целом пожилые слепые и слабовидящие скорее удовлетворены жизнью. Это обстоятельство имеет принципиально важное значение, поскольку фактически доказывает наличие неких общих возрастных закономерностей, определяющих удовлетворенность жизнью на поздних этапах онтогенеза, ибо пилотное исследование, проведенное на аналогичной диагностико-методической базе, зафиксировало у лиц пожилого возраста, но с сохранным зрением сходные показатели удовлетворенности жизнью [5].

Более того, универсальный характер данных возрастных закономерностей подтверждается и тем, что, как установлено, в качестве предикторов удовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению, наряду с нахождением на определенном этапе старости и уровнем материального благополучия, выступают и включенность в семейно-бытовые отношения, высокий образовательный статус, участие в трудовой деятельности и наличие хобби. Соответствующие результаты содержательно корреспондируют с результатами поисково-констатирующего эксперимента, выявившего у пенсионеров позитивную связь удовлетворенности жизнью с их бэкграундом в образовательном его аспекте и профессиональным долголетием [11], а также с результатами лонгитуды продолжительностью 50 лет, согласно которым чем ближе и доверительнее социальные отношения в семье, с коллегами по работе, в сообществах по интересам, тем лучше социальное самочувствие индивида и восприятие себя в обществе [27].

С другой стороны, материалы реализованного эмпирического изучения удовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению актуализируют применительно к поздним этапам онтогенеза и фундаментальные положения тифлологии о развитии личности в условиях зрительной депривации. Речь идет про положения о подчиненности этого процесса в целом тем же закономерностям, что и в норме, но при их опосредовании специфическими закономерностями, связанными с действием аномального фактора [12].

Подобная диалектика общего и специфического в разрезе удовлетворенности жизнью инвалидов по зрению пожилого возраста воплощается в наличии, наряду с общими, социально-демографического плана, и специфических ее предикторов, которые обнаруживают себя как в плоскости ограничений жизнедеятельности, прямо или косвенно связанных с глубоким нарушением зрения, так и по линии типологических характеристик, отражающих особенности статуса инвалидов по зрению в тифлологическом его измерении.

Что касается ограничений жизнедеятельности, то они проявляются применительно ко всем ее основным категориям, и в качестве предикторов удовлетворенности жизнью пожилых инвалидов по зрению выступают способности к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, ориентации, общению, а также способность контролировать свое поведение, способность к обучению и трудовой деятельности.

С позиций же специфических типологических характеристик инвалидов по зрению пожилого возраста определяются такие предикторы их удовлетворенности жизнью, как возрастной период, когда возникло инвалидизирующее нарушение зрительных функций, сохранность остаточного зрения при слепоте и опыт прохождения курса реабилитации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бячкова Н.Б. Удовлетворенность жизнью лиц с ограниченными возможностями (гендерный аспект) // В сб.: Материалы Всероссийской науч.-практич. конф. «Наука и социум». М., 2017. № 1. С. 33–36. <https://cyberleninka.ru/article/n/udovletvorennost-zhiznyu-lits-s-ogranichenymi-vozmozhnostyami-gendernyy-aspekt> (дата обращения 23.04.2024).
2. Гонатаева А.Г., Кирова И.В. Демографическое старение населения: причины и последствия // Экономика и бизнес: теория и практика. 2023. Т. 103, № 9. С. 53–60. <https://doi.org/10.24412/2411-0450-2023-9-53-60>.
3. Джидарьян И.А. Психология счастья и оптимизма. М.: Институт психологии РАН, 2013.
4. Ермакова Н.Г., Денисова К.Э., Виттен А.А. Смысловые ориентации и удовлетворенность жизнью лиц пожилого и старческого возраста // Герценовские

чтения: психологические исследования в образовании. 2020. Вып. 3. С. 193–198. <https://doi.org/10.33910/herzenpsyconf-2020-3-9>.

5. Золотарева А.А., Аверина П.А., Тимошина А.Л. Удовлетворенность жизнью в «третьем возрасте» и ее диагностика: адаптация русскоязычной версии LSITA-SF // Психол. наука и образование. 2022. Т. 27, № 2. С. 19–28. <https://doi.org/10.17759/pse.2022270202>.

6. Кантор В.З., Немирова Н.В. Читательская активность инвалидов по зрению пожилого возраста как проблема образовательной геронтологии // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 5. С. 686–696. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.5.004>.

7. Кантор В.З., Смирнова Н.Н. Инвалиды по зрению пожилого возраста как целевая группа социальной реабилитации: к вопросу об особенностях образа жизни // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 3. С. 472–479. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.3.019>.

8. Кантор В.З., Смирнова Н.Н. Качество и стиль жизни инвалидов по зрению пожилого возраста: социально-реабилитационный контекст // Вестн. психофизиол. 2018. № 2. С. 88–95. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34901303> (дата обращения 03.03.2024).

9. Капелюшников Р.И. Феномен старения населения: экономические эффекты // Эконом. политика. 2019. Т. 14, № 2. С. 8–63. <https://doi.org/110.18288/1994-5124-2019-2-8-63>.

10. Карина О.В. Мониторинг удовлетворенности жизнью лиц с ограниченными возможностями здоровья в современных исследованиях // В сб.: Специальное образование и социокультурная интеграция. М.: Перо, 2018. С. 116–121.

11. Курносова С.А., Трушина И.А., Телицына А.Ю. и др. Образование как фактор удовлетворенности жизнью на пенсии // Психол. наука и образование. 2024. Т. 29, № 1. С. 31–46. <https://doi.org/10.17759/pse.2024290103>.

12. Литвак А.Г. Психология слепых и слабовидящих. СПб.: Изд-во РГПУ, 1998.

13. Митина Г.В., Макушкина О.М., Шаяхметова Э.Ш., Матвеева Л.М. Удовлетворенность жизнью лиц пожилого возраста // Пробл. соврем. педагог. образования. 2018. № 60-1. С. 469–447. <https://cyberleninka.ru/article/n/udovletvorennost-zhiznyu-lits-pozhilogo-vozrasta> (дата обращения 14.04.2024).

14. Нацун Л.Н. Исследование особенностей статистического учета первичной инвалидности взрослого населения в России в контексте социальной политики // Siberian Socium. 2020. № 4 (2). С. 32–47. <https://doi.org/10.21684/2587-8484-2020-4-2-32-47>.

15. Пряжников Н.С. О факторах и моделях удовлетворенности жизнью в пожилом и старческом возрасте // Вестн. Московского ун-та (серия 14 «Психология»). 2017. № 4. С. 85–101. <https://doi.org/10.11621/vsp.2017.04.85>.

16. Пузин С.Н., Шургая М.А., Меметов С.С., Лаптева А.Е. Демографические и медико-социальные аспекты инвалидности в пожилом возрасте // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2015. № 3. С. 46–49. <https://cyberleninka.ru/article/n/>

demograficheskie-i-mediko-sotsialnye-aspekty-invalidnosti-v-pozhilom-vozraste (дата обращения 14.02.2024).

17. Хазова С.А., Коршиков Б.Н. Личностные детерминанты удовлетворенности жизнью в затрудненных условиях развития // Вестн. Костромского государственного ун-та (серия «Педагогика. Психология. Социокинетика»). 2018. № 4. С. 245–249. <https://cyberleninka.ru/article/n/lichnostnye-determinanty-udovletvorennosti-zhiznyu-v-zatrudnennyh-usloviyah-razvitiya> (дата обращения 14.02.2024).

18. Ackland P., Resnikoff S., Bourne R. World blindness and visual impairment: despite many successes, the problem is growing // Community Eye Hlth. 2017. Vol. 30 (100). P. 29483748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820628/> (дата обращения 14.02.2024).

19. Brunes A., Hansen M., Heir T. Loneliness among adults with visual impairment: prevalence, associated factors, and relationship to life satisfaction // Hlth Qual. Life Outcomes. 2019. Vol. 17. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1096-y>.

20. Cichy K.E., Leslie M., Rumrill P.D., Koch L.C. Population aging and disability: Implications for vocational rehabilitation practice // J. Vocat. Rehab. 2017. Vol. 47 (2). P. 185–196. <https://doi.org/10.3233/JVR-170894>.

21. Guo Q., Sun Y., Fan M., Li Z. What is the degree of social disability risk in China under the background of the aging population? Social disability risk measurement index system design and evaluation research based on China // Front. Publ. Hlth. 2023. Vol. 11. P. 11: 1087276. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1087276>.

22. Lamnisos D., Giannakou K., Jakovljevic M. Demographic forecasting of population aging in Greece and Cyprus: one big challenge for the Mediterranean health and social system long-term sustainability // Hlth Res. Policy Systems. 2021. Vol. 19. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12961-020-00666-x>.

23. Otgon S., Burnette D., Mukhtar Y. et al. Life satisfaction among older adults in rural and urban mongolia: A cross-sectional survey study // Biomed. Hub. 2023. Vol. 8 (1). P. 79–87. <https://doi.org/10.1159/000533917>.

24. Richter L., Reiger H. Was determiniert die lebenszufriedenheit im alter? Relevanzstrukturen älterer menschen in Wien // SWS-Rundschau. 2022. Vol. 62. P.343–359.

25. Schöley J. Bevölkerungsalterung unter Pandemiebedingungen // Wirtschaftsdienst. 2023. Vol. 103 (2). P. 144–146. <https://doi.org/10.2478/wd-2023-0038>.

26. Vicki A.F. Research gaps in the demography of aging with disability // Disab. Hlth J. 2014. Vol. 7. P. S60–S63. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2013.04.009>.

27. Waldinger R., Schulz M. The Good Life: Lessons from the world's longest scientific study of happiness hardcover. NY: Simon & Schuster, 2023.

28. Yanan L., Binbin S., Xiaoying Z. Trends and Challenges for Population and Health During Population Aging — China, 2015–2050[J] // China CDC Weekly. 2021. Vol. 3 (28). P. 593–598. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.158>.

Поступила в редакцию 17.05.2024

После доработки 10.06.2024

Принята к публикации 14.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 352–362

V.Z. Kantor¹, N.V. Nemirova¹, A.B. Kolosov²

ELDERLY VISUALLY DISABLED: LIFE SATISFACTION AND ITS PREDICTORS

¹ A.I. Herzen State Pedagogical University of Russia (Herzen University), 48 Moika emb., St. Petersburg 191186, e-mail: v.kantor@mail.ru; ² Saint-Petersburg Regional Organization the All Russia Association of the Blind (Spb VOS), 5 Oranienbaumskaya str., St. Petersburg 197198

The article, based on an online survey of 433 blind and visually impaired people aged 65–94 years conducted in 10 regions of the Russian Federation, states that, in general, older visu-

ally impaired people are more satisfied with life than dissatisfied. However, the level of satisfaction is mediated by the level that they have and their socio-typological well-being - general, socio-demographic plans, and typical, typhological ones, in the light of which the corresponding predictors of satisfaction are discovered. In terms of disability, all major categories of life activity are reflected as such outstanding abilities. In the context of the socio-demographic characteristics of elderly visually impaired people, predictors of their satisfaction with life are the stage of old age at which blind or visually impaired people find themselves, involvement in family and household relationships, high educational status, continuation of employment, including in the system of the Association of the Blind, the presence of hobbies and financial situation, and in terms of typhological characteristics — the age period when the disabling impairment of visual functions arose, the preservation of residual vision in case of blindness, as well as the experience of undergoing a rehabilitation course.

Key words: *aging and disability of the population, visually impaired, blind and visually impaired, elderly age, life satisfaction, physical disfunction, socio-demographic characteristics, depth and time of onset of visual impairment*

Н.А. Первышин, С.В. Булгакова, А.А. Ладягина

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ПРОГНОЗ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

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

В статье представлен развернутый сравнительный анализ медико-демографических показателей заболеваний и состояний, определяющих прогноз пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), по данным отечественных и зарубежных источников. Проведен систематический обзор результатов эпидемиологических исследований по базам данных PubMed, Google Scholar, Elibrary, сайтам WHO, IDF, материалам Росстата, Минздрава РФ и НМИЦ эндокринологии по следующим ключевым словам: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney diseases, heart failure, comorbidity, accompanying pathology, morbidity, prevalence, mortality structure, complete epidemiological study, multicenter randomized trial. Из найденных 107 источников по критериям соответствия отобрана 51 релевантная статья. Выполнена количественная оценка различий распространённости коморбидных заболеваний и отдельных синдромов между выборками лиц пожилого возраста, пациентов с СД2 и общей популяцией в РФ и зарубежных странах, а также анализ структуры смертности по причинам в когорте пациентов с СД2, выявлены общие тенденции, дана их развернутая оценка с позиций патогенеза. Выявлено, что распространённость ХСН, ХБП и значимых коморбидных заболеваний в выборках лиц пожилого возраста и пациентов СД2 значимо превышает таковую в популяции в РФ и зарубежных странах; в когорте СД2 смертность от сердечно-сосудистых причин и ХБП в РФ ниже, чем за рубежом; сопутствующая артериальная гипертензия у пожилого пациента с СД2 существенно повышает риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода.

Ключевые слова: эпидемиологический анализ, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, коморбидные заболевания, пожилой возраст, сахарный диабет 2-го типа

По данным ВОЗ, за последние десятилетия отмечено значимое увеличение средней продолжительности жизни населения [48]. Закономерным итогом этого процесса является существенное увеличение доли лиц пожилого возраста, которое сопровождается глобальной перестройкой структуры человеческой популяции по возрасту и полу и вызывает глубокие социальные, экономические, медицинские, изменения в обществе [45].

Одной из отличительных особенностей пациентов старших возрастных групп является полиморбидность [36]. В абсолютном большинстве клинических ситуаций это «сложные» для врача пациенты. Общее снижение функциональных резервов компенсаторных систем организма, специфические гериатрические синдромы, депрессия и деменция — это далеко не полный список возраст-ассоциированных заболеваний и состояний, с которыми приходится сталкиваться специалисту-гериатру в прикладной практической работе [5, 16, 23, 30].

Особое место среди перечисленных нозологических форм занимает сахарный диабет 2-го типа (СД2), его осложнения и сопутствующие заболевания, которые сами по себе несут высокую социальную значимость [11]. По данным Федерального регистра СД, общая численность пациентов в РФ на 01.01.2023 г. составила более 4,9 млн (3,31% населения РФ), из них с СД2 — 4,58 млн (92,33%). Тесная взаимосвязь патогенетических механизмов прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистой патологии позволяет рассматривать данную патологию в рамках новой концепции кардиоренального континуума [4, 12]. Актуальные эпидемиологические данные со всей определенностью демонстрируют, что ведущим детерминирующим фактором, определяющим продолжительность жизни пациента СД2, выступают сердечно-сосудистые причины. В 2021 г. в РФ ХСН, острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга), ОНМК и инфаркт миокарда стали причиной смерти 52,1% пациентов с СД2. При этом на долю смертности от терминальных стадий ХБП приходится всего 2,5% [10]. Совсем недавно были завершены два крупных многоцентровых проспективных эпидемиологических исследования высокой длительности, затрагивающие вопросы

взаимосвязи коморбидности и сердечно-сосудистых исходов, — ЭПОХА—ХСН в РФ [24] и исследование С. Lawson и соавт. в Англии [44]. Среди прочих результатов можно отметить значимое повышение среднего возраста пациентов с ХСН, который увеличился до $69,9 \pm 12,2$ года, вследствие чего доля пациентов пожилого возраста в когорте ХСН составляет более 65%.

Этими аргументами обусловлена высокая актуальность изучения роли и влияния коморбидной патологии, характерной для пожилых пациентов с СД2, на развитие и прогрессирование ХСН и ХБП, а также разработки объективных методов комплексной оценки факторов риска и прогноза в перспективе.

Цель работы — развернутый сравнительный анализ медико-демографических показателей заболеваний и состояний, определяющих прогноз пожилого пациента с СД2, по данным отечественных и зарубежных источников.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой систематический обзор актуальных библиографических источников, в которых представлены результаты эпидемиологических исследований различного дизайна, опубликованные в базах данных PubMed, Google Scholar, Elibrary, сайтов WHO, IDF, в материалах Росстата, Минздрава РФ и НМИЦ эндокринологии за период 2013–2024 гг. Поиск проводили по следующим ключевым словам: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney diseases, heart failure, comorbidity, accompanying pathology, morbidity, prevalence, mortality structure, complete epidemiological study, multicenter randomized trial (запросы формулировали в различных комбинациях, как с тегом «elderly», так и без него). В библиографический список исследования включены бюллетени ВОЗ, IDF, справочники государственной статистики РФ, профильные отчеты НМИЦ эндокринологии по данным Федерального регистра сахарного диабета, метаанализ зарубежных эпидемиологических исследований. Часть показателей, представленных в таблицах, адаптирована по тематике исследования на основе эпидемиологических сборников государственного регистра «Здравоохранение 2023». При расчете относительных показателей распространенности применяли стандартную формулу — абсолютное число лиц с отдельной нозологической формой в обследуемой когорте: среднегодовая численность населения обследуемой когорты · 100%.

Объектом исследования являлись пациенты пожилого возраста с СД2. Определенные затруднения при сравнении показателей вызвали отличия подходов к стратификации возрастных групп. В настоящей работе за основу была принята классификация ВОЗ, согласно которой к когорте пожилых относятся лица 60–74,9 года [15]. При этом в большинстве официальных бюллетеней ВОЗ и IDF публикуются данные для когорты «взрослых» пациентов 20–79,9 года либо старше 70 лет без выделения группы пожилых. В силу перечисленных причин далее в табл. 1 показатели распространенности коморбидных заболеваний у пожилых в РФ и по всему миру приведены с примечанием о разнородности критериев возраста.

При первичном анализе информации, собранной по сформулированным запросам, изначально было изучено 107 библиографических источников. Часть из них была исключена из исследования по признакам актуальности и недостаточного уровня убедительности (исследования в локальных регистрах учреждений и моноцентровые в отдельных регионах). По результатам применения фильтров в исследование включена 51 релевантная статья, среди которых одна представляла собой метаанализ, восемь источников содержали официальные данные государственной статистики, в 42 публикациях приведены материалы статистического анализа многоцентровых клинических исследований с количеством участников более 1 тыс. Если в различных источниках приводили альтернативные значения одного и того же показателя, предпочтение отдавали наиболее статистически значимым по уровню доказательности и дизайну исследования (сплошным обсервационным и проспективным рандомизированным многоцентровым с длительностью более 3 лет).

Отдельного внимания заслуживают затруднения при поиске информации по распространенности ожирения и избыточной массы тела как в выборке лиц пожилого возраста, так и в когорте пациентов с СД2. Несмотря на общепризнанный факт высокой актуальности избыточной массы тела в качестве элемента метаболического синдрома, приводящего к развитию раннего атеросклероза и значимому повышению сердечно-сосудистого риска, целенаправленных сплошных эпидемиологических исследований ожирения в последние десятилетия не проводилось, поэтому часть данных адаптирована по материалам многоцентрового рандомизированного клинического исследования НМИЦ эндокринологии «АВРОРА», проведенного в 2017 г. (наиболее достоверного из источников), Росстата и Федерального регистра СД [9].

Таблица 1

Распространённость сахарного диабета 2-го типа, коморбидных состояний и отдельных синдромов в общей популяции и когорте пожилых пациентов, %

Заболевание, синдром	Общая популяция		Пожилые*	
	данные ВОЗ	РФ	данные ВОЗ	РФ
Сахарный диабет 2-го типа	6,7	3,27	24	12
Ожирение	15,8	14,85	24	17
Артериальная гипертензия	33,1	44,3	50	60
ХБП	13,4	13,7	23,4–35,8	36
ХСН	0,3–5,3	7–10	6–10	19

* В РФ представлены показатели группы пациентов старше 60 лет, в материалах WHO, IDF приводятся данные когорты лиц старше 70 лет.

Таблица 3

Распространённость коморбидных заболеваний и отдельных синдромов в общей популяции и когорте пациентов с сахарным диабетом, %

Заболевание, синдром	Общая популяция		Пациенты с сахарным диабетом	
	данные ВОЗ	данные РФ	данные ВОЗ	данные РФ
Ожирение	15,8	14,85	50	57,1
Артериальная гипертензия	33,1	44,3	50–85	80
ХБП	13,4	13,7	20–40	19,1
ХСН	0,3–5,3	7–10	9–25	15,9

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены показатели распространенности СД2 и коморбидных состояний (осложнений СД и сопутствующих заболеваний) в общей популяции и когорте пожилых в мире и РФ [3, 8, 14, 17, 19, 21, 22, 24–27, 31, 34, 40, 50].

Приведенные данные наглядно демонстрируют, что распространенность СД2, его осложнений и коморбидных состояний в когорте пожилых существенно превышает значение показателей в общей популяции в относительном выражении (табл. 2).

В табл. 3 представлены показатели распространенности коморбидных состояний (осложнений СД и сопутствующих заболеваний) в общей популяции и когорте пациентов с СД2 во всем мире и РФ [13, 28, 32–34].

При сравнительном анализе данных, полученных в когорте пациентов с СД2, можно отметить тенденцию, аналогичную когорте пожилых: распространенность осложнений СД и коморбидных

Таблица 2

Величина превышения распространённости сахарного диабета 2-го типа, коморбидных состояний и отдельных синдромов у пожилых пациентов над таковой в общей популяции, %

Заболевание	Данные ВОЗ	Данные РФ
Сахарный диабет 2-го типа	358,2	367
Ожирение	151,9	114,5
Артериальная гипертензия	151,1	135,4
ХБП мин*	174,6	262,8
ХБП макс*	267,2	262,8
ХСН мин*	2000	271,4
ХСН макс*	188,7	190

* Представлена разница между максимальным и минимальным значением показателей в РФ и общечеловеческой популяции.

Таблица 4

Величина превышения распространённости коморбидных состояний и отдельных синдромов у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа над таковой в общей популяции, %

Заболевание, синдром	Данные ВОЗ	Данные РФ
Ожирение	316,5	383,2
Артериальная гипертензия мин*	151,1	180,6
Артериальная гипертензия макс*	256,8	180,6
ХБП мин*	156,7	139,4
ХБП макс*	298,5	139,4
ХСН мин*	3000	227,1
ХСН макс*	471,7	159

* Представлена разница между максимальным и минимальным значением показателей в РФ и общечеловеческой популяции.

состояний в выделенной группе превышает значения в общей популяции на 150% и более (табл. 4).

В табл. 5 представлены результаты сравнительного анализа структуры смертности по причинам в когорте пациентов с СД2 во всем мире и РФ [1, 10, 38, 41].

При сравнении показателей (табл. 6) можно выделить следующие отличия причин смерти пациентов с СД2: относительно общечеловеческой популяции в РФ ниже смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (на 14,8%), выше общая смертность от хронических диабетических осложнений (на 25%), при этом смертность от ХБП меньше среднемировых значений на 39,4%. В РФ пациенты с СД2 чаще умирают от других причин (на 78,6%), в том числе от старости и дегенеративных нарушений (на 57,4%).

Таблица 5

Таблица 6

Структура смертности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по причине смерти в мире и РФ, %

Причина смерти	Данные ВОЗ	Данные РФ
Сердечно-сосудистые причины, из них	61	52
ХСН	—	25,6
Хронические диабетические осложнения, из них	2	2,5
терминальная стадия ХБП	3,3	2
Другие причины, из них	21	37,5
онкология	6	10,1
старость и дегенеративные нарушения*	4,7 (деменция)	7,4

* Смертность от деменции по данным ВОЗ.

Хроническая болезнь почек

ХБП — это наднозологическая концепция, которая объединяет в себе нарушение структуры и/или функции почек любой этиологии [48]. Поскольку данный синдром представляет собой сложную многофакторную патологию, развивающуюся и прогрессирующую под воздействием внешних средовых и генетических причин, расчет эпидемиологических показателей имеет свои особенности в разных странах и представляет определенные трудности при сравнении.

В частности, в РФ официальные статистические отчетные формы не выделяют код ХБП по МКБ-10 (N18) в качестве отдельной причины смерти. При расчете большинства стандартных

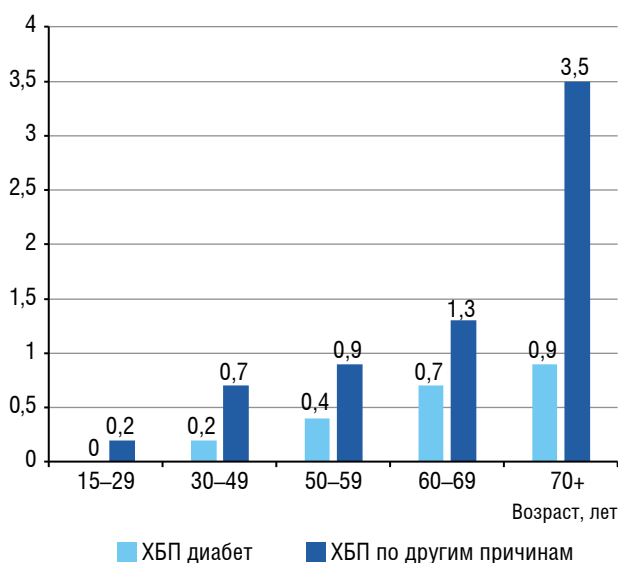


Рис. 1. Структура смертности от ХБП при сахарном диабете и от ХБП по иным причинам по возрастным группам в РФ, на 100 тыс. населения (приведены стандартизованные показатели)

Относительная доля смертности от отдельных причин при сахарном диабете 2-го типа в РФ по сравнению с общечеловеческой популяцией

Причина смерти	Процент
Сердечно-сосудистые заболевания	85,2
Хронические диабетические осложнения, из них	125
терминальная стадия ХБП	60,6
Другие причины, из них	178,6
онкология	168,3
старость и дегенеративные нарушения*	157,4

* Для сравнения взяты данные ВОЗ смертности от деменции.

медико-демографических показателей ХБП рассматривается как часть общей группы заболеваний: другие болезни мочевыделительной системы (N17–N19, N25–N39).

По методике, используемой ВОЗ, при анализе структуры смертности по причинам, ХБП рассматривается как отдельная группа нозологических форм, в которой выделяют три подгруппы: 1) острый гломерулонефрит; 2) ХБП вследствие СД; 3) ХБП по иным причинам. В таком случае к смертности от ХБП имеют непосредственное отношение пункты 2 и 3, чья доля в структуре смертности от болезней почек составляет 99% (рис. 1) [25].

Кроме того, существуют неопределенности с унификацией актуальной международной терминологии у пациентов с СД. По рекомендациям KDIGO, применение термина «диабетическая болезнь почек» нежелательно, поскольку не во всех случаях предположение о том, что ХБП у пациента с СД (что особенно актуально для СД2 у пожилых) обусловлена патофизиологическими механизмами гипергликемии, верно. Использование термина оправдано только при условии верифицированного исключения других этиологических факторов. Термин «диабетическая нефропатия» считается устаревшим и не имеющим единого определения на сегодняшний день. Таким образом, общепризнанными и рекомендованными к практическому применению терминами для обозначения нефрологических осложнений СД являются «пациенты с СД и ХБП» или «ХБП при СД» [47].

Нельзя не отметить сложный аспект этиотропной диагностики ХБП при СД2. Поскольку основной детерминантой верификации и стратификации ХБП является расчетная СКФ, для многих пациентов с СД2 момент подтверждения диагноза

ХБП совпадает с манифестацией СД. Так происходит в случае присоединения специфического поражения почек к уже имеющимся коморбидным заболеваниям или структурным и функциональным возрастным изменениям. Как отмечают эксперты НМИЦ эндокринологии, ХБП у пациента с СД2 может быть как прямым следствием СД, так и усугубляться им или не иметь непосредственного отношения к СД [32]. В подобных клинических ситуациях достоверно идентифицировать причину развития ХБП возможно только путем гистологического исследования почечной ткани.

Таким образом, на демографические показатели ХБП оказывает существенное влияние как ее определение, так и особенности классификации, патофизиологии и диагностики [43].

ХБП при сахарном диабете. Актуальность почечной патологии доказана во многих исследованиях и не требует дополнительных подтверждений. По данным ВОЗ, в 2017 г. от болезней почек в мире страдали 843,6 млн человек, смертность от ХБП составила 1,2 млн. В общей структуре смертности на сегодняшний день эта патология занимает 12-е место и выросла за период с 1990 г. на 41,5%. По данным одного из крупнейших метаанализов, охватывающего более 100 эпидемиологических исследований и более 7 млн пациентов, распространенность ХБП в мире составила 13,4% (95% ДИ 11,7–15,1) [39]. При этом средний стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости ХБП всех стадий в РФ на 47% превышает общемировой, а также в США, Китае и ряде европейских стран. Доля пациентов с СД в общей когорте почечных заболеваний велика. Согласно результатам классического исследования Р. Кеатпеу и соавт., доля СД составляет до 30–50% всех случаев ХБП в мире и уже в 2005 г. охватывала 285 млн человек [42]. По эпидемиологическим данным Федерального регистра СД, ХБП развивается у 20–40% пациентов с СД.

ХБП и возраст. Не менее тесно патология почек взаимосвязана с возрастными изменениями. Согласно данным Е.И. Румянцевой, в 2019 г. в РФ доля лиц старше трудоспособного возраста в когорте ХБП составляла более 62,4% [25]. Причина такой тенденции очевидна: в большинстве клинических случаев, ХБП сопутствует и утяжеляет течение таких заболеваний, как СД2 и артериальная гипертензия (АГ), которым в большей степени подвержены именно пожилые люди [41]. При анализе возрастной структуры смертности от ХБП можно отметить, что у пожилых пациентов пока-

затели стремительно увеличиваются, достигая максимума в возрасте старше 70 лет. При этом доля пациентов с СД интенсивно повышается в возрастном промежутке 30–69 лет, после чего проявляет тенденцию к снижению.

В некоторых актуальных зарубежных исследованиях отмечен важный аспект диагностики ХБП по уровню расчетной СКФ у пожилых: возрастная саркопения может скрывать снижение СКФ у таких пациентов даже при стабильной концентрации креатинина в сыворотке крови. Высказано предположение, что возраст является независимым фактором, который приводит к снижению СКФ. Аргументы для доказательства этой гипотезы получены по результатам метаанализа N.R. Hill и соавт., где была выявлена линейная прогрессия распространенности ХБП всех стадий с возрастом, которая составила от 13,7% в когорте лиц 30–39 лет до 27,9% у пациентов более 70 лет [39]. Похожие результаты были получены в исследовании Центра по контролю и профилактике заболеваний системы контроля ХБП США в 2021 г.: распространенность ХБП I–IV стадий составила 5,6% в когорте лиц 20–39 лет и 44% у пациентов более 70 лет [43]. Таким образом, патологическое значение снижения СКФ до уровня <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (то есть формально ХБП IIIa стадии) в пожилом возрасте, которое не сопровождается альбуминурией и повышением креатинина в сыворотке крови, может являться исключительно результатом возрастных изменений. Данное предположение широко обсуждается научной общественностью и в перспективе может привести к пересмотру подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска у пожилых пациентов с СД2.

Хроническая сердечная недостаточность

ХСН — это клинический синдром, который характеризуется наличием типичных симптомов и диагностических признаков, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [46].

В силу того, что ХСН не является отдельным диагнозом, а представляет собой клинический синдром, корректный расчет и сравнение медико-демографических показателей данной патологии в разных регионах сопряжены с затруднениями, аналогичными таковым при ХБП. Основной причиной подобной ситуации выступают различия в подходах к кодированию ХСН как в клиниче-

ских, так и патологоанатомических диагнозах. Основной их причиной служит неполное и противоречивое представление информации в МКБ-10, где под шифром I50 (ВВ80 в МКБ-11) объединены гетерогенные по этиологии и патогенезу состояния. Как отмечает академик РАН С.А. Бойцов, это приводит не только к ошибкам и неточностям в кодировании причин смерти, но и не позволяет реально оценить точный масштаб проблемы сердечно-сосудистой смертности, правильно планировать оказание медицинской помощи и неприемлемо в условиях внедрения клинических рекомендаций и принципов доказательной медицины [3]. При этом в клинической практике нередко происходят ситуации, когда пациент с формально выставленным основным диагнозом ИБС фактически получает лечение от ХСН.

В различных популяционных исследованиях, выполненных в разных странах, показатель общей заболеваемости ХСН варьирует от 0,3 до 5,3% [46]. В РФ, по данным различных статистических источников, ХСН встречается чаще, ее распространенность может достигать 10%. В частности, по результатам многоцентрового рандомизированного российского эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН, охватившего 43 субъекта РФ, ХСН отмечена у 8,2% респондентов, причем за период наблюдения с 2002 по 2017 г. показатель продемонстрировал увеличение на 22% [24].

ХСН и СД2. Недавнее Универсальное определение и классификация ХСН признали СД2 основным фактором риска возникновения ХСН [35]. При этом в некоторых зарубежных проспективных когортных исследованиях высказано аргументированное предположение, что ХСН сама по себе может рассматриваться в качестве предпосылки развития СД2. Было отмечено, что у пациентов с нормальным состоянием углеводного обмена в исходной точке после наблюдения в течение 4 лет ХСН достоверно увеличивала вероятность развития нарушений уровня глюкозы натощак [ОШ при 95% ДИ 2,18 (1,03–4,61), $p=0,043$] или явного СД2 [4,78 (1,84–12,4), $p<0,001$]. Кроме того, ХСН достоверно ассоциировалась с ухудшением статуса СД2; после поправки на демографические и медико-биологические факторы ОШ составило 2,43 (1,38–4,29), $p=0,002$ [7]. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что патогенез подобной взаимосвязи обусловлен метаболическими нарушениями, характерными для СД2, такими как гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и микрососудистое воспаление [51].

Распространенность ХСН в когорте пациентов с СД2 выше, чем в общечеловеческой популяции; по данным различных источников разница может составлять 188,7–2000% в странах мира, 190–271,4% в РФ. Безусловно, настолько высокий диапазон вариабельности значений свидетельствует о применении различной методологии расчета демографических показателей, однако ярко отражает общую тенденцию: заболеваемость ХСН у пациентов с СД2 кратно превышает таковую в общей популяции. Этот факт косвенно подтвержден многочисленными эпидемиологическими исследованиями, установившими, что наличие СД2 повышает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза [37, 49].

Достоверных данных о смертности от ХСН в когорте пациентов с СД2 в странах мира нам обнаружить не удалось. В большинстве источников ВОЗ и IDF (бюллетенях и профильных отчетах) приводятся показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний без более подробной стратификации. Для РФ эти данные доступны благодаря Федеральному регистру СД, который позволяет проводить сплошной мониторинг причин смертности у профильных пациентов.

ХСН и возраст. Многие исследователи высказывают мнение, что одной из ведущих причин отмеченного за последние десятилетия увеличения распространенности ХСН стало увеличение продолжительности жизни и численности пожилого населения [36, 45]. За период 1998–2014 гг. пациенты с ХСН стали старше более чем на 5 лет — их средний возраст увеличился с $64\pm 11,9$ до $69,9\pm 12,2$ года. При этом более 65% когорты пациентов с ХСН приходится на возрастные группы старше 60 лет [2, 29]. Результаты сравнительного анализа распространённости ХСН в общей популяции и когорте пожилых пациентов, полученные в нашем исследовании, подтверждают эти данные как в РФ, так и в зарубежных странах.

ХСН и ХБП. Вне зависимости от изначальной причины, приведшей к нарушению функции сердца или почек, на определённом этапе развития патологического процесса эти нарушения объединяются в единое целое и потенцируют взаимное прогрессирование. Такой взгляд на патофизиологию ХСН и ХБП получил название кардиоренального континуума. Библиографические эпидемиологические данные также подтверждают эту концепцию: признаки ХБП отмечены у 43% пациентов с ХСН в зарубежных странах [44], в РФ — до 30% [6]. Одним из вероятных объяснений данного фено-

мена может послужить общность факторов риска и коморбидной патологии заболеваний сердца и почек, таких как АГ, дислипидемия, СД и ожирение. Абсолютное большинство экспертных консенсусов сходятся во мнении, что прогноз для пациентов с почечной патологией во многом определяют сердечно-сосудистые заболевания. Также справедливо и обратное утверждение: ХБП является независимым фактором риска прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН вплоть до клинического исхода.

Особую угрозу кардиоренальный синдром несет для пациентов с СД2. Принимая во внимание суммарную распространенность ХСН и ХБП, которая может достигать в когорте пациентов с СД2 до 65% по данным зарубежных источников и до 35% в РФ, актуальность этой проблемы сложно переоценить.

Коморбидные заболевания

Роль коморбидной патологии и оценка ее влияния на сердечно-сосудистый исход различных заболеваний стала актуальным предметом научного интереса в новом столетии. В частности, исследователи проводят сравнение динамики распространенности ХСН, определяющей конечную клиническую точку многих патологических состояний и отдельных коморбидных патологий. В Англии был проведен сравнительный анализ изменения распространенности ХСН и ИБС и было отмечено, что за 20-летний период показатель ХСН вырос на 57% у мужчин и женщин при менее значимом увеличении ИБС на 11% только у лиц мужского пола [44]. Результаты российского мас-

штабного исследования ЭПОХА–ХСН за период 1998–2014 гг. продемонстрировали увеличение заболеваемости ИБС на 23%, СД — в 1,5 раза, постинфарктного кардиосклероза — в 2,6 раза.

По актуальным научным представлениям, сопутствующие заболевания целесообразно классифицировать по значимости влияния на ХСН, которая в конечном итоге и определяет клинический прогноз. Выделяют две основные градации — причинные и, собственно, коморбидные заболевания, показатели их распространенности, по данным С. Lawson в интерпретации академика РАН С.А. Бойцова [3], представлены на рис. 2.

Триаду наиболее значимых «причинных» заболеваний, влияющих на развитие ХСН, открывает АГ с показателем распространенности 65%, за ней следуют ИБС (50%) и ХБП (43%); СД делит 5–6-е место с постинфарктным кардиосклерозом (27%). Среди коморбидной патологии можно выделить ожирение (23%), депрессию (22%) и инсульт (12%), которые имеют особую актуальность у пожилых пациентов.

Если рассмотреть приведенные выше аргументы в фокусе эффективного лечения пациента с СД2, то можно сделать заключение, что главным катализатором объединения ХБП и ХСН в угрожаемое состояние кардиоренального синдрома, для которого характерно неконтролируемое и необратимое течение вплоть до клинического исхода, служит АГ. Цитируя рекомендации авторитетных мировых консенсусов, можно отметить, что АГ выступает основной причиной развития ХСН [20], является одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития ХБП [19], позиционируется

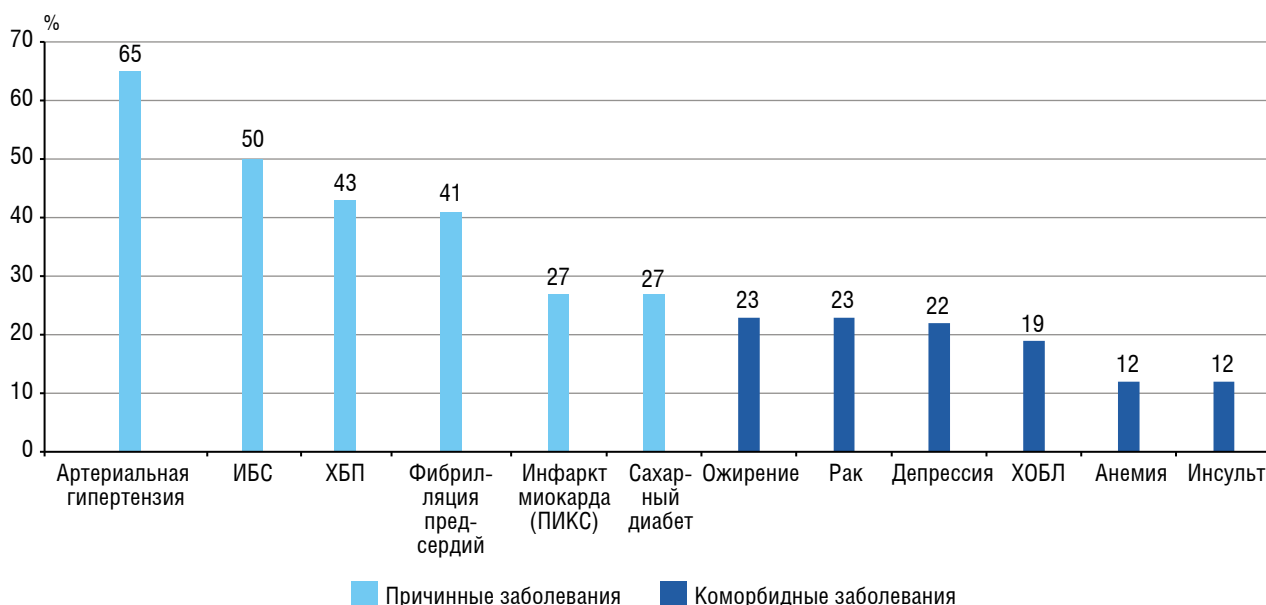


Рис. 2. Распространенность сопутствующих заболеваний в когорте пациентов с ХСН

в качестве обязательного элемента формулировки диагноза СД в качестве коморбидного заболевания [18]. Учитывая сверхвысокую распространённость АГ как в когорте пациентов старших возрастных групп (до 60%), так и в когорте пациентов с СД2 (до 85%), сам факт наличия у пациента старше 60 лет такого сочетания заболеваний (СД2+АГ) требует повышенного внимания врача с выделением данных лиц в отдельную группу диспансерного наблюдения. Регламент их динамического мониторинга и медикаментозное лечение должны быть оперативно скорректированы с приоритетом на кардиопревенцию и профилактику ХСН и ХБП.

Выводы

Распространенность сахарного диабета 2-го типа, ХСН, ХБП и значимых коморбидных заболеваний у пациентов пожилого возраста значимо превышает таковую в общечеловеческой популяции в РФ и зарубежных странах.

Распространенность ХСН, ХБП и значимых коморбидных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа значимо превышает таковую в общечеловеческой популяции в РФ и зарубежных странах.

В когорте пациентов с сахарным диабетом 2-го типа смертность от сердечно-сосудистых причин и ХБП в РФ значимо ниже, чем в зарубежных странах.

Наличие сопутствующей артериальной гипертензии у пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа значимо повышает риск развития кардиоренального синдрома и неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода.

Пожилые пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией должны быть выделены в отдельную группу интенсивного диспансерного наблюдения для своевременной коррекции медикаментозной терапии с акцентом на профилактику ХСН и ХБП.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 4. С. 12–21. <https://doi.org/10.14341/DM6846>.
2. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации, данные ЭПОХА–ХСН (ч. 2) // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7, № 3. С. 3–7.
3. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет // Тер. арх. 2022. Т. 94, № 1. С. 5–8. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201317>.

4. Василькова О.Н. Кардиоренальный синдром в диабетологии. СПб.: Сциентиа, 2019. С. 31–79.
5. Голованова Е.Д., Титова Н.Е., Афанасенкова Т.Е. и др. Распространенность и особенности терапии гериатрических синдромов у пациентов старших возрастных групп: клинко-эпидемиологическое исследование // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 2. С. 331–338. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.2.016>.
6. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2012. Т. 15, № 1. С. 49–55. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5979>.
7. Гуглин М., Линч К., Кришер Й. Сердечная недостаточность как фактор риска развития сахарного диабета // Кардиология. 2014. Т. 129, № 2. С. 84–92. <https://doi.org/10.1159/000363282>.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
9. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВОРА» // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 4. С. 48–58. <https://doi.org/10.14341/omet10076>.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
12. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений // Терапия. 2020. Т. 6, № 8. С. 55–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.55-63>.
13. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Распространенность, патогенез и классификация хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом // FOCUS Эндокринология. 2021. Т. 2. С. 13–21. <https://doi.org/10.47407/ef2021.2.2.0020>.
14. Зуйкова А.А., Шевцова В.И., Шевцов А.Н., Кургузова А.С. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов // Клин. практика. 2022. Т. 13, № 4. С. 60–67. <https://doi.org/10.17816/clinpract112438>.
15. Кузнецов И.В., Новикова Н.Ю. Вопросы гендерного неравенства людей старшего возраста: Протокол заседания группы экспертов ЕЭК ООН по гендерной статистике 10–12 мая 2023 г. Женева, Швейцария 2023. С. 2. https://unesco.org/sites/default/files/2023-05/B3_PRES_Kuznetsov_RU%20%281%29.pdf (дата обращения 12.05.2024).
16. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Факторы риска старческой астении у женщин пожилого возраста с наличием хронических неинфекционных заболеваний // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 1. С. 90–95. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.1.012>.
17. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии // Рос. журн. гериат. мед. 2022. Т. 4, № 12. С. 228–235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>.
18. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 2 типа у взрослых / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова и др. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2 (дата обращения 12.05.2024).
19. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек / Под ред. И.Н. Бобковой, А.В. Ватазина, О.Н. Вет-

чинниковой и др. М.: Ассоциация нефрологов, 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 (дата обращения 12.05.2024).

20. *Клинические рекомендации: Хроническая сердечная недостаточность* / Под ред. С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Ф.Т. Агеева и др. М.: Российское кардиологическое общество, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1 (дата обращения 12.05.2024).

21. Окладников С.М., Никитина С.Ю., Александрова Г.А. и др. Здоровоохранение в России 2023. М.: Росстат, 2023. С. 32–34. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (дата обращения 12.05.2024).

22. Поветкин С.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: перспективы оптимизации фармакотерапии коморбидной патологии // Человек и его здоровье. 2021. Т. 24, № 1. С. 19–29. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/03>.

23. Подковина М.И., Костюкова Е.С., Баженова Д.С., Голованова Е.Д. Гериатрические синдромы — распространённость, диагностика, профилактика // Вестн. Смоленской ГМА. 2020. № 2. С. 256–265. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.2.11>.

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

25. Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности // Пробл. стандартизации в здравоохранении. 2021. № 1–2. С. 41–49. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>.

26. Сатыбалдиева А.Д., Базаргазыхызы Г., Насырбекова Д.К. Особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста // Вестн. АГИУВ. 2017. № 1. С. 22–28.

27. Современные подходы к организации диспансерного наблюдения и статистического учета пациентов с хронической болезнью почек: резолюция заседания Общественной палаты РФ от 06.12.2023. https://nephroliga.ru/upload/docs/resolution_6.12.23.pdf?ysclid=lvsgz0g3e0314287132 (дата обращения 12.05.2024).

28. Текоев Т.Э. Оценка риска острых сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом II типа и ожирением // Молодой ученый. 2019. Т. 266, № 28. С. 193–194. <https://moluch.ru/archive/266/61533/> (дата обращения 12.05.2024).

29. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространённость хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА–ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7, № 3. С. 112–115.

30. Халаякин А.В. Старение как системный процесс, превращающий молодого индивида в пожилого больного // Клин. геронтол. 2018. Т. 24, № 9–10. С. 76–78.

31. Цыганкова О.В., Трошина М.С., Латынцева Л.Д. Особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов в 2019 году: об общеизвестном, дискуссионном и неожиданном // Рос. журн. гериат. мед. 2020. № 1. С. 64–73. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-64-73>.

32. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 5. С. 404–417. <https://doi.org/10.14341/DM13090>.

33. Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет // Рос. кардиол. журн. 2008. Т. 3, № 71. С. 71–75.

34. Эпидемиология сахарного диабета в РФ. Единая платформа борьбы с сахарным диабетом ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. https://diabet.endocrincentr.ru/o_platforme/epidemiologiya_saharnogo_diabeta_v_rf (дата обращения 12.05.2024).

35. Cariello A., Katrina D., Chandramuli S. et al. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: current views on screening, diagnosis and management // Cardiovasc. Diabet. 2021. Vol. 20, № 218. P. 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01408-1>.

36. Chang A.Y., Skirbekk V.F., Tyrovolas S. et al. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet Publ. Hlth. 2019. Vol. 4, № 3. P. 159–167. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30019-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30019-2).

37. Gembillo G., Visconti L., Giusti M.A. et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers // Biomolecules. 2021. Vol. 1, № 11. P. 1–17. <https://doi.org/10.3390/biom11111581>.

38. Grunewegen A., Rutten F., Master A., Hoes A. Epidemiology of heart failure: the average duration of the Euro // Europ. J. Heart Failure. 2020. Vol. 22, № 8. P. 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/EJHF.1858>.

39. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.

40. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. <https://www.diabetesatlas.org/en/> (дата обращения 12.05.2024).

41. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // Lancet. 2013. Vol. 382, № 9888. P. 260–272. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S01406736(13)60687-X).

42. Kearney P., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. 2005. P. 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).

43. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 // Kidney Int. Suppl. 2022. Vol. 12, № 1. P. 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.

44. Lawson C., Zaccardi F., Squire I. et al. Risk Factors for Heart Failure: 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status and Ethnicity // Circulation. 2020. Vol. 13, № 2. e006472. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472>.

45. Lowsky D.J., Olshansky S.J., Bhattacharya J., Goldman D.P. Heterogeneity in healthy aging // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69, № 6. P. 640–649. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt162>.

46. McDonagh T. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Europ. Heart J. 2021. Vol. 42. P. 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

47. Rossing P., Caramori M., Chan J. et al. KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease // Kidney Int. 2022. Vol. 102, № 5. P. 1–127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.

48. Rudnicka E., Napierala P., Podfigurna A. et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing // Maturitas. 2020. Vol. 139. P. 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>.

49. Terner R., Holman R., Saration I. A prospective diabetes study in the UK // Lancet. 1998. Vol. 3352, № 9144. P. 1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60426-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60426-6).

50. WHO. World Health Statistics, 2023. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics> (дата обращения 12.05.2024).

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

Поступила в редакцию 13.05.2024

После доработки 22.05.2024

Принята к публикации 23.05.2024

N.A. Pervyshin, S.V. Bulgakova, A.A. Ladygina

**EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF COMORBID DISEASES DETERMINING
THE PROGNOSIS OF AN ELDERLY PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

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

The article presents a detailed comparative analysis of the medical and demographic indicators of diseases and conditions that determine the prognosis of an elderly patient with type 2 diabetes mellitus (DM2) according to domestic and foreign sources. A systematic review of the results of epidemiological studies on the databases PubMed, Google Scholar, Elibrary, WHO, IDF sites, materials from Rosstat, the Ministry of Health of the Russian Federation and NMRC of Endocrinology for the following keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney diseases, heart failure, comorbidity, accompanying pathology, morbidity, prevention, mortality structure, complete epidemiological study, multicenter randomized trial. 51 relevant articles were selected from the 107 sources found according to the criteria of compliance. A quantitative assessment of the differences in the prevalence of comorbid diseases and individual syndromes between samples of elderly people, patients with DM2 and the general population in the Russian Federation and foreign countries was performed, as well as an analysis of the structure of mortality by causes in a cohort of patients with DM2, general trends were identified, and their detailed assessment from the standpoint of pathogenesis was given. It was revealed that the prevalence of CHF, CKD and significant comorbid diseases in the samples of elderly people and patients with DM2 significantly exceeds that in the population in the Russian Federation and foreign countries; in the DM2 cohort, mortality from cardiovascular causes and CKD in the Russian Federation is lower than abroad; concomitant hypertension in an elderly DM2 patient significantly increases the risk of an adverse cardiovascular outcome.

Key words: *epidemiological analysis, chronic heart failure, chronic kidney disease, comorbid diseases, old age, type 2 diabetes mellitus*

А.А. Загоруйко¹, М.С. Дадашов², К.О. Космина¹, А.Б. Бабаназарова³,
Э.И. Губайдулина¹, М.Н. Расулов⁴, К.П. Раевский⁵

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ И ТОЧКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕРАПИИ

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 79; ³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁵ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: sicarius001@gmail.com

Увеличение распространенности ХСН, в том числе у лиц пожилого возраста, является глобальной проблемой. Несмотря на успехи лечения, смертность данных пациентов остается высокой, из-за чего возникает потребность поиска новых механизмов развития и прогрессирования этой патологии сердечно-сосудистой системы, а также разработки инновационных ветвей терапии. Значительный интерес в последнее время направлен на изучение изменения состава микробиоты кишечника у людей с возрастом, ее роли в развитии, а также потенциального направления профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Одним из таких осложнений, особенно у лиц пожилого возраста, где прослеживается несколько линий взаимосвязи с кишечной микробиотой, является ХСН. Патогенетически влияние обусловлено хроническим системным воспалением, а также воздействием кишечных метаболитов на её течение. Цель обзора литературы — анализ и систематизация существующих научных исследований, посвященных связи между микрофлорой, ее изменениями и ХСН, а также изучение методов воздействия на звенья патогенеза, что в свою очередь способно остановить прогрессирование данного осложнения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В обзоре представлены источники литературы, опубликованные преимущественно в период 2019–2024 гг., с использованием баз данных PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY, включая обзорные статьи, метаанализы, клинические исследования.

Ключевые слова: микробиота кишечника, хроническая сердечная недостаточность, кишечная гипотеза, фактор некроза опухоли альфа, липополисахарид, триметиламиноксид, короткоцепочечные жирные кислоты

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения всего мира [44]. Одной из тяжелых нозологических форм является

ХСН. Сердечная недостаточность — это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма. При ХСН происходит эпизодическое, чаще постепенное усиление признаков сердечной недостаточности, вплоть до развития «декомпенсации» [13].

Большое внимание уделяется проблеме ХСН у пожилых людей в связи с более высоким накоплением факторов риска развития данной патологии, например артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, дислипидемии, ожирения, малоподвижного образа жизни [29]; физиологическими изменениями в сердечно-сосудистой системе, такими как утолщение стенок ЛЖ, снижение эластичности сосудов [6, 29]. Кроме того, у пожилых людей часто наблюдают более высокий уровень сопутствующих заболеваний и полипрагмазию, что усиливает риск развития ХСН [61]. Именно эти особенности, а также высокая распространенность данного осложнения заболеваний сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов подчеркивают необходимость уделять особое внимание при лечении этой возрастной группы.

Патогенез ХСН сложен и многогранен, и, несмотря на появление новых терапевтических стратегий, смертность и инвалидизация остаются на высоком уровне [37]. Значительный интерес в настоящее время направлен на изучение роли микробиоты как фактора риска различных нару-

шений обмена веществ и развития сердечно-сосудистых заболеваний, их осложнений, в частности развития ХСН [9].

Микробиом — это сообщество микроорганизмов, населяющих ЖКТ и играющих ключевую роль не только в процессах пищеварения, нормализации моторики ЖКТ, но и в поддержании иммунного и метаболического гомеостаза, которые оказывают влияние на развитие и прогрессирование различных заболеваний [15, 20]. В настоящее время технологические разработки молекулярного и биохимического анализа позволили охарактеризовать кишечную микробиоту и ее метаболиты [39, 52].

Изменения в кишечной микробиоте у пожилых пациентов связаны с такими факторами, как ухудшение структуры тканей и снижение физиологических функций, накопление генетических мутаций, погрешность в диете, образ жизни. Особенности микробиоты у лиц пожилого возраста являются увеличение количества провоспалительных симбионтов и уменьшение количества полезных микроорганизмов [58]. У данной группы населения наблюдаются уменьшение роста бактерий *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, *Coriobacteriaceae*, *Ruminococcus*, *Prevotella* и увеличение роста *Firmicutes*, *Proteobacteria* и факультативных анаэробов [4, 58]. На функции органов макроорганизма большое влияние оказывают метаболиты микробиоты: три-метиламиноксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), желчные кислоты [18, 19, 60].

Согласно кишечной гипотезе ХСН, изменение системного кровообращения будет способствовать гипоперфузии кишечника, что в дальнейшем уве-

личивает его проницаемость и попадание метаболитов микроорганизмов в кровоток с возникновением хронического воспаления, приводящего за счет действия провоспалительных цитокинов к фиброзу с утратой сократительной функции миокарда [3, 41, 63].

Поскольку в последнее время исследования все чаще показывают, что микробиота кишечника тесно связана с появлением и прогрессированием ХСН, ожидается, что микробиота станет важной мишенью для профилактики и лечения ХСН [37].

Патогенез. ХСН является фактором, который с течением времени приводит к структурной и функциональной реорганизации стенки толстой кишки по причине гемодинамических и, как следствие, трофических и метаболических нарушений в ее стенке из-за уменьшения сердечного выброса (рис. 1) [16]. При этом речь идет не только о левожелудочковой, но и правожелудочковой сердечной недостаточности, так как последняя ведет к ухудшению венозного оттока от органов [63].

В результате, возникающие на этом фоне гипоксия и отек кишечной стенки приводят к увеличению ее проницаемости, нарушению работы ионных каналов плазматической мембраны колоноцитов. Эти изменения также являются плацдармом для развития гипомоторной дискинезии и дисбиоза толстой кишки [16, 63].

Увеличение проницаемости кишечной стенки («leaky gut» синдром) отражает нарушение барьерной функции кишечника, создавая тем самым условия для постоянной транслокации бактерий, их компонентов и метаболитов в системный кровоток, что активирует продукцию в организме про-

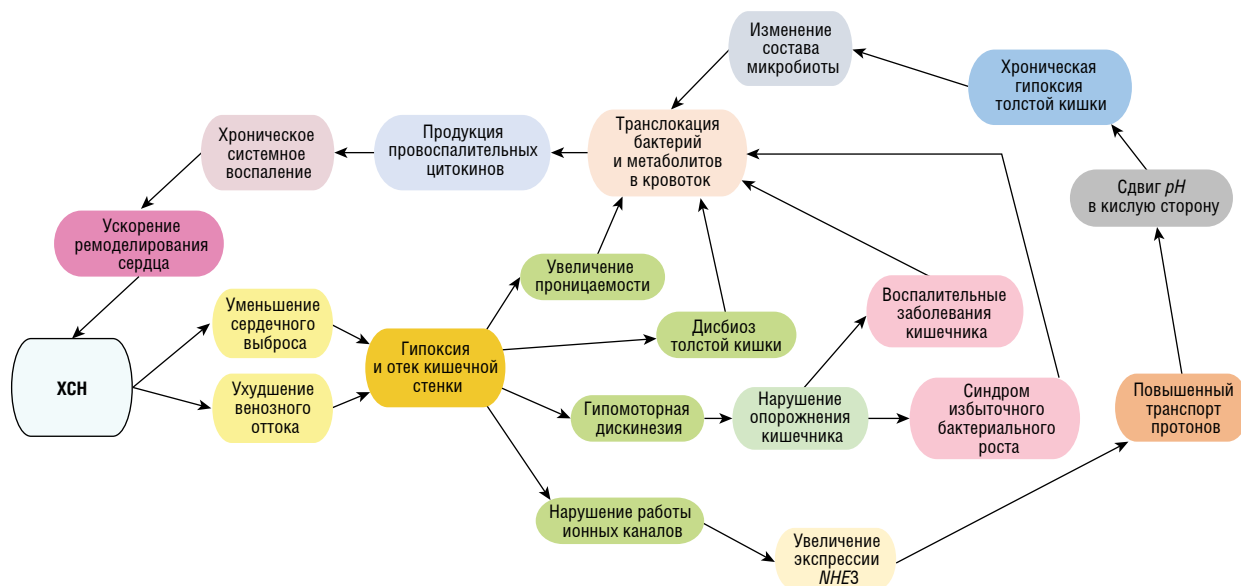


Рис. 1. Общая патогенетическая связь ХСН и кишечной микробиоты

воспалительных цитокинов, вызывая хроническое системное воспаление [8, 18]. Были проведены исследования, которые показали высокий рост маркеров воспаления, таких как С-РБ и IL-6, у пациентов с ХСН, у которых в периферической крови была обнаружена бактериальная ДНК [39, 63].

Бактериальная транслокация, микробные компоненты и метаболиты, регулярно поступающие в кровь, в сочетании с возникающим на этом фоне хроническим системным воспалением ухудшают течение ХСН, ускоряют ремоделирование сердца [16].

Нарушение работы трансмембранных обменников колоноцитов проявляется в виде увеличения экспрессии натрий-водородного антипортера 3 (NHE3) на поверхности их плазмолеммы. Возникающий в результате таких изменений повышенный транспорт протонов в просвет толстой кишки приводит к сдвигу pH в кислую сторону [24, 63].

Изменение состава микробиоты при ХСН происходит как по причине хронической гипоперфузии стенки толстой кишки, так и вследствие изменения pH ее просвета из-за возникшей хронической гипоксии этого органа [18, 63]. Замечено, что у пациентов с ХСН кишечная микробиота менее разнообразна, наблюдается уменьшение количества бактерий рода *Ruminococcaceae*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Coriobacteriaceae* и увеличение содержания *Firmicutes* и *Proteobacteria* [5, 25, 63].

Двигательная дисфункция кишечника приводит к нарушению его опорожнения, что создает условия для развития воспалительных заболеваний кишечника и синдрома избыточного бактериального роста [2, 16].

Липополисахарид грамотрицательных бактерий является одним из ключевых провоспалительных факторов, влияющих на прогрессирование ХСН (рис. 2) [4]. Этот эндотоксин, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами 4-го типа (TLR-4) и NOD-подобными рецепторами (NLRs), которые экспрессируются иммунными клетками, инициирует каскад внутриклеточных сигнальных путей, активация которых стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (в частности TNF- α , IL-6, IL-1 β), стимулирует убиквитин-протеасомный путь деградации белков миокарда [16, 42]. Кроме того, эндотоксин обладает прокоагулянтной активностью, способен индуцировать кардиосклероз за счет активации натрий-водородного насоса кардиомиоцитов, который является ключевым регулятором внутриклеточного pH этих клеток [18]. Замечено, что степень эндотоксинемии зависит от тяжести ХСН [3].

TNF- α влияет на прогрессиентность ХСН посредством индукции разобщения β -адренергических рецепторов и их внутриклеточных посредников, нарушая передачу сигналов от рецепторов клеточной мембраны внутрь клетки к эффекторным белкам. Кроме того, TNF- α вызывает деградацию

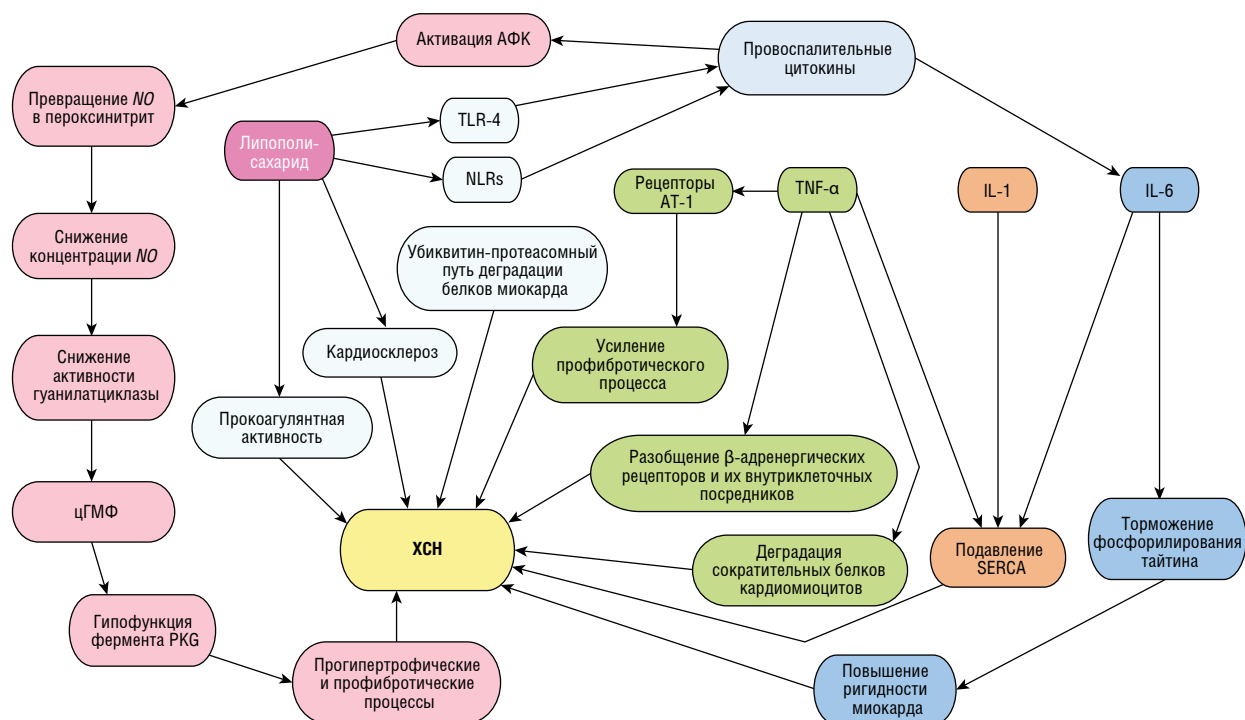


Рис. 2. Липополисахарид как ключевой фактор, влияющий на прогрессирование ХСН

сократительных белков кардиомиоцитов, таких как альфа-актин и тяжелая цепь альфа-миозина [31, 51].

TNF- α , IL-6 и IL-1 β также подавляют экспрессию каналов саркоплазматического ретикулула кардиомиоцитов, Ca^{2+} -АТФазы (SERCA). IL-6 способен тормозить фосфорилирование одного из важных белков кардиомиоцитов, тайтина, тем самым повышая ригидность миокарда [16, 43].

Кроме того, обсуждается роль хронического системного воспаления и в инициации системной, а в особенности коронарной, эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные цитокины, действуя на эндотелиальные клетки сосудов сердца, индуцируют выработку последними АФК посредством активации в этих клетках НАДФН-оксидаз. Усиленная продукция АФК, именуемая окислительным стрессом, ограничивает биодоступность оксида азота (NO) для кардиомиоцитов по причине превращения NO в пероксинитрит [50].

Низкая концентрация NO приводит к снижению активности гуанилатциклазы, ответственной за синтез цГМФ. Уменьшение продукции цГМФ ведёт к гипофункции фермента циклической GMP-зависимой протеинкиназы (PKG), которая в норме подавляет в кардиомиоцитах прогипертрофические и профибротические пути [47].

Повышенная продукция пероксинитрита увеличивает активность протеинфосфатазы, дефосфорилирующей фосфоламбан, который в условиях утраты фосфатной группы приобретает способность подавлять активность SERCA. В результате, уменьшается поступление кальция в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита, повышается его цитозольная концентрация, что губительно сказывается на внутриклеточном метаболизме этих клеток.

Разрастание в миокарде соединительной ткани, как известно, является одним из компонентов ремоделирования сердца при ХСН. Профибротический эффект хронического системного воспаления на сердце реализуется в условиях снижения биодоступности NO за счет прямого влияния на пролиферацию миофибробластов и фибробластов, а также по причине гибели кардиомиоцитов от действия АФК с последующим замещением этого участка соединительной тканью [47].

Профибротический эффект в сердечной мышце опосредуется провоспалительными цитокинами и через рецепторы ангиотензина-2 1-го типа (AT1), расположенные в плазматической мембране фибробластов и миофибробластов, стимуляция провоспалительными цитокинами которых приводит

к активации транскрипционного фактора NF- κ B в этих клетках, ведёт к усилению экспрессии рецепторов AT1 на их поверхности и усилению их профибротического ответа на ангиотензин-2 [32]. При этом замечено, что плотность этих рецепторов повышается, главным образом, при их стимуляции TNF- α [48].

Провоспалительные цитокины также способны влиять на ферментативную активность миофибробластов и фибробластов сердца. Речь идёт о матриксных металлопротеиназах (ММП) и тканевых ингибиторах металлопротеиназ (ТИМП), синтезируемых этими клетками. Усиление синтеза ТИМП и снижение активности МП ведет к избыточному отложению коллагена в сердечной мышце, повышению ригидности миокарда, прогрессированию сердечной дисфункции [35, 54]. Такой эффект также может опосредоваться через рецепторы AT1 [23]. В условиях ХСН блокирование рецепторов AT1 антагонистами ангиотензина-2 уменьшает фиброз сердечной мышцы за счет ограничения их стимуляции провоспалительными цитокинами и усиления активности ММП [55].

Помимо хронического системного воспаления, вызванного постоянной транслокацией бактерий, их компонентов и метаболитов в системный кровоток на фоне ХСН и влияющего на прогрессивность этого заболевания, важную роль в ремоделировании сердца при ХСН играют и сами метаболиты кишечной микробиоты.

ТМАО представляет собой соединение, вырабатываемое из пищевых компонентов, содержащих триметиламин (ТМА), таких как холин, бетаин и L-карнитин. В одном из исследований было продемонстрировано, что кластер микробных генов, *gbu*, отвечает за превращение промежуточного продукта пищевого карнитина, γ -бутиробетина, в ТМА [22]. Циркулирующий ТМА затем превращается в ТМАО с помощью FMO3 (печеночная флавин-монооксигеназа 3) в печени человека. Работа нескольких групп исследователей продемонстрировала, что данный путь ТМА–ТМАО представляет собой новую связь между диетой, микробиотой кишечника, а также риском образования тромбов за счет влияния на чувствительность к их образованию тромбоцитов [30, 44, 53]. Были проведены исследования, выявившие связь ТМАО с повышением уровня липополисахаридов и С-РБ, что вполне может указывать на участие этого соединения в инициации хронического системного воспаления и развитии эндотелиальной дисфункции, в том числе у пациентов с ХСН без ИБС в анамнезе

[31, 36, 46]. Это соединение предположительно воздействует на клетки паренхимы печени путем прямого связывания с киназой эндоплазматического ретикулума PERK (EIF2AK3) и индуцирования экспрессии FOXO1 в гепатоцитах, тем самым способствуя развитию метаболического синдрома [26]. Также было показано, что уровень ТМАО в плазме крови повышен у пожилых людей [40]. Более того, проводились исследования, по результатам которых выяснилось, что длительное кормление мышей ТМАО-содержащими продуктами вызывает дисфункцию эндотелия сосудов за счет снижения биодоступности NO и усиления окислительного стресса в организме, что может играть роль в развитии возрастных заболеваний [21].

Также в последнее время большое внимание сосредоточено на роли КЦЖК в прогрессировании ХСН. Они являются конечными продуктами процессов ферментации кишечной микробиоты и образуются из неперевариваемых волокон, таких как целлюлоза и другие сложные углеводы, которые не могут быть использованы организмом человека [49]. Диеты с высоким содержанием клетчатки увеличивают разнообразие микробиома кишечника, так как благоприятно влияют на бактерии, продуцирующие КЦЖК, в то время как низкое содержание клетчатки в рационе связано с дисбиотическими изменениями нормальной микрофлоры кишечника [59]. КЦЖК действуют как сигнальные молекулы, которые активируют свои рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), например OLFR78 [38]. Такое взаимодействие КЦЖК с их GPCR уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии, хемокинов, результатом чего является подавление в организме путей воспаления [33].

Всё вышеупомянутое доказывает тот факт, что изменения в микробиоме кишечника являются потенциальными факторами, участвующими в патогенезе и прогрессировании ХСН.

Терапия. Проанализировав большое количество источников, в обзоре терапии обсуждаемой в данной статье когорты пациентов будут представлены современные сведения об основных направлениях питания с точки зрения воздействия на больных пожилого возраста с ХСН натрия хлорида, различных пищевых добавок и продуктов питания, фитотерапии, определенных программ диет с учетом патофизиологических механизмов развития дефицита нутриентов, а также медикаментов.

Диета. В нескольких источниках описывается положительный эффект от внедрения средиземноморской диеты.

Это связано с уменьшением массы тела, коррекцией метаболического синдрома и снижением смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Применение этой диеты способствует увеличению численности *Bacteroidetes*, кластера XIVa и уменьшению численности *Firmicutes*. Она включает большое количество полифенолов, содержащихся в оливковом масле экстра-класса, овощах, зерновых, бобовых, орехах, цельнозерновых крупах. Помимо этого, диета характеризуется полезной пропорцией жирных кислот, низким потреблением обработанного мяса и рафинированного сахара [8, 10, 13].

CoQ10. Общее содержание CoQ10 в теле человека около 500–1 500 мг, но эти цифры снижаются с возрастом. Этот кофермент содержится в жирной рыбе (такой как лосось и тунец), мясных субпродуктах (таких как печень и сердце) и цельных злаках. Действуя в качестве восстановительного эквивалентного агента — переносчика между цитохромами в митохондриальном электронном транспорте, CoQ10 играет решающую роль в окислительном фосфорилировании. Также он является единственным жирорастворимым антиоксидантом, который замедляет ПОЛ в крови за счет поддержания пониженного уровня α -токоферола и аскорбиновой кислоты.

Другие функции CoQ10 включают стабилизацию Ca-зависимых каналов, передачу сигналов клеткам и рост клеток посредством локальной регуляции цитозольных окислительно-восстановительных промежуточных продуктов, таких как восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) [28, 45].

Пробиотики. Чаще всего в качестве пробиотической терапии используют бактерии рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* [5, 12]. Пробиотики обладают антиоксидантной активностью, способствуя уменьшению степени окислительного стресса. Предположительно этот эффект опосредуется повышением синтеза глутатиона и других антиоксидантных ферментов самими пробиотиками [1, 7, 10]. Эти микроорганизмы оказывают противовоспалительный эффект за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов, а также приводят к снижению количества ЛПНП, общего холестерина, замедляют развитие эндотелиальной дисфункции [7, 14]. Эти эффекты пробиотиков терапевтически значимы для пациентов с ХСН [11, 17].

Фитотерапия. Энергетический метаболизм сердца — один из аспектов изучения ХСН [34].

В первую очередь значение отдается использованию натуральных продуктов. Так, полифенолы, присутствующие в таких продуктах питания, как фрукты, овощи, какао, шоколад, бобовые и другие, влияют на ремоделирование миокарда, энергетический метаболизм сердца, атеросклероз и ИБС [27, 28]. Действие полифенолов объясняется тем, что оно опосредовано через системные эффекты и модуляцию сигнальных путей (окислительно-восстановительная сигнализация, воспаление, аутофагия, гибель клеток в сердце и сосудах), а это приводит к изменению уровня экспрессии и посттрансляционным модификациям белков (Stat1, CaMKII, сиртуины, члены семейства BCL-2, PDE, TRF2, eNOS и SOD).

Также известно, что имеются полифенолы, способные улучшать механические свойства клеток и внутриклеточную динамику кальция в кардиомиоцитах, увеличивать использование энергии и устранять ингибирующее действие фосфоламбана на Ca^{2+} -зависимую АТФ-азу саркоплазматического ретикулума (SERCA2) [56, 57, 62].

Антибиотики. Применение антибиотикотерапии в разных исследованиях имеет неоднозначные результаты. Так, с одной стороны, применение этой группы препаратов приводит к дополнительному изменению состава кишечной микробиоты на фоне ХСН, что негативно сказывается на течении этого заболевания. При этом трансплантации фекальной микробиоты, наоборот, улучшают показатели выживаемости, что дает право говорить об участии кишечной микробиоты в регуляции степени ремоделирования миокарда [5]. С другой стороны, как было сказано ранее, постоянная бактериальная транслочкация, регулярно поступающие в кровь микробные компоненты и метаболиты инициируют в организме хроническое системное воспаление. Использование антибиотиков для селективной деконтаминации ЖКТ привело к уменьшению кластера CD14-моноцитов и снижению продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1 β [16]. Таким образом, применение антибиотиков для снижения системного воспаления в организме при адекватном контроле микробиоты кишечника целесообразно для лечения больных ХСН.

Антицитокиновая терапия. Плейотропность действия провоспалительных цитокинов, проявляющаяся в виде как положительного, так и отрицательного их действия в организме, препятствует применению в клинической практике при ХСН высокоспецифичной антицитокиновой терапии (ингибиторов TNF- α , ингибиторов IL-6 и так далее), так как последняя может привести к неблагоприятным

исходам [1]. Плейотропные свойства провоспалительных цитокинов указывают на важность идентификации конкретных специфических внутриклеточных сигнальных путей, через которые опосредуются прогипертрофические и профибротические эффекты этих молекул именно на миокард, способствуя тем самым ускорению ремоделирования сердца при ХСН. Кроме выявления конкретных специфических внутриклеточных сигнальных путей, важно учитывать и неоднозначную роль провоспалительных цитокинов на разных этапах развития ХСН [3]. Таким образом, высокоспецифичная антицитокиновая терапия пока не нашла своего места в клинической практике терапии ХСН, несмотря на теоретическую целесообразность, а применение с той же целью противовоспалительной терапии широкого спектра (внутривенный иммуноглобулин, пентоксифиллин, иммуноадсорбция) не имеет доказательной базы в отношении ее эффективности при этом заболевании [20].

Ингибирование лиаз. Как ранее упоминалось, одним из патогенетических звеньев ХСН является повышенный уровень ТМАО в организме. Многие бактериальные штаммы способны синтезировать ферменты, так называемые ТМА-лиазы, катализирующие реакцию превращения холина в ТМА и, как следствие, приводящие к увеличению синтеза ТМАО [16]. Применение ингибитора, нацеленного на гены, ответственные за синтез ТМА-лиаз, а также соединения йодометилхолина, являющегося прямым ингибитором этих ферментов, приводило к снижению в организме лабораторных мышей уровня ТМА, а затем и ТМАО, предотвращая не только прокоагулянтный потенциал этого соединения, но и обращая вспять ремоделирование сердца, улучшая сердечную функцию [19].

Ингибирование флавинов в печени. Печеночные флавиномонаоксигеназы (FMO), основной из которых является FMO-3, также являются потенциальной терапевтической мишенью при ХСН. Ингибирование FMO-3 с помощью метимазола или индолов брюссельской капусты приводило к уменьшению синтеза ТМАО из ТМА, снижая тем самым системный уровень ТМАО в организме лабораторных мышей и, как в случае с использованием ингибиторов ТМА-лиаз, предотвращая прокоагулянтные эффекты этого соединения, сердечную дисфункцию и фиброз миокарда (рис. 3) [19].

Заключение

Кишечный микробиом является одним из важных факторов, от которого зависит состояние сердечно-сосудистой системы человека. Развитие

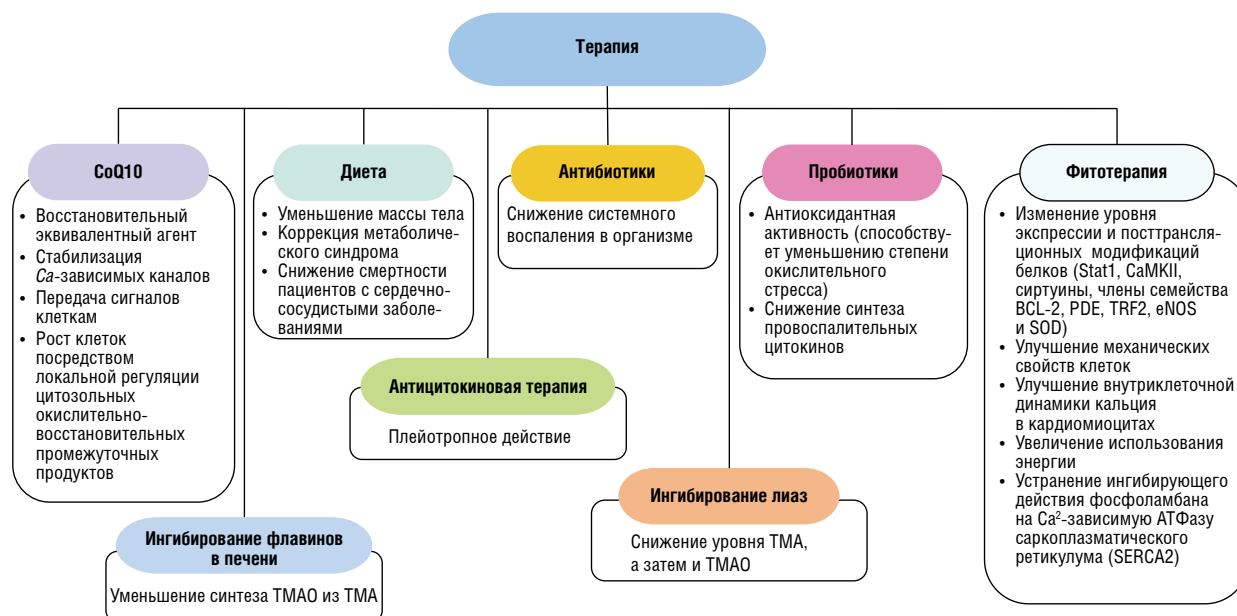


Рис. 3. Кишечная микробиота как терапевтическая мишень ХСН

новейших молекулярных и биохимических технологий позволяет раскрыть сложный состав микробиома кишечника, продемонстрировать его качественные и количественные изменения, возникающие с возрастом. С помощью этих данных возможно исследование участия кишечной микробиоты в патогенезе кардиометаболических нарушений.

Разнообразие микрофлоры у пожилых пациентов с ХСН и здоровых людей отличается. У лиц с ХСН запускается процесс, именуемый хроническим системным воспалением, наблюдается уменьшение количества бактерий рода *Ruminococcaceae*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Coriobacteriaceae*, увеличение содержания *Firmicutes* и *Proteobacteria*, увеличивается синтез триметиламинооксида и уменьшается образование короткоцепочечных жирных кислот в организме. Кишечная гипотеза ХСН подчеркивает потенциал воздействия на кишечную микробиоту у пожилых пациентов в качестве одного из звеньев терапии.

Средиземноморская диета, использование пробиотиков имеют положительный эффект при ХСН, способствуя замедлению процессов ремоделирования сердца при этом заболевании. Использование ингибиторов лиаз и флавинов печени в лабораторных условиях потенциально может иметь аналогичную терапевтическую роль у людей. Исследования по антицитокиновой терапии имеют косвенные и неоднозначные данные, что указывает на необходимость альтернативного подхода, возможно в виде поиска конкретных специфических внутриклеточных сигнальных путей их действия на миокард или ограничения транслокации липополисахаридов в кровеносное русло. Учитывая высокую заболеваемость сердечно-сосудистыми патологиями у пожилых людей, дальнейшее изучение кишечной микробиоты позволит раскрыть новые звенья патогенеза ХСН, даст более инновационные подходы в диагностике и лечении ХСН, а также позволит внедрить их в клиническую практику.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Ахмедов В.А. Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф // Леч. врач. 2023. № 10 (26). С. 60–65. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.009>.
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2021. № 190 (6). С. 112–120. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120>.
- Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В., Гриневич В.Б. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез // Рац. фармакотер. в кардиол. 2021. №17 (3). С. 462–469. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-12>.
- Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2020. № 60 (5). С. 74–82. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n859>.
- Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А. и др. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции // Рац. фармакотер. в кардиол. 2023. № 19 (1). С. 58–64. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-01-03>.
- Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста // Рус. мед. журн. 2014. № 12. С. 874. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Hronicheskaya_serdechnaya_nedostatochnosty_u_bolnykh_poghilogo_vozrasta/.
- Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // Рац. фармакотер. в кардиол. 2020. № 2. С. 277–285. <https://cyberleninka.ru/article/n/sostav>.

- i-metabolity-kishechnoy-mikrobioty-kak-novye-determinanty-razvitiya-serdechno-sosudistoy-patologii
8. Иванова А.Ю., Рысенкова Е.Ю., Смирнова М.Д. и др. Антиоксидантный компонент влияния кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему // Кардиол. вестн. 2021. № 16 (2). С. 15–21. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602115>.
9. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника — новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирское мед. обозрение. 2021. № 4. С. 130. <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-kishechnika-novyy-faktor-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>.
10. Маталыгина О.А. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение // Мед.: теория и практика. 2019. № 1. С. 271–276. <https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-kishechnaya-mikrobiota-serdechno-sosudistye-zabolevaniya-novoe-izmerenie>.
11. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А. Микробиота кишечника — новый фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний // Леч. врач. 2019. № 2. С. 50–55. <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-kishechnika-novyy-faktor-riska-serdechno-sosudistyh-i-tserebrovaskulyarnyh-zabolevaniy>.
12. Ойроткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике // Тер. арх. 2020. № 9. С. 94–101. <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-kishechnoy-mikrobioty-kak-faktor-riska-razvitiya-dislipidemii-ateroskleroza-i-rol-probiotikov-v-ih-profilaktike>.
13. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. 2020. № 25 (11). С. 4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
14. Сорокина Ю.А., Петунина Н.А., Синюшкина С.Д. и др. Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии // Мед. совет. 2023. № 17 (9). С. 137–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-158>.
15. Фадеева М.В., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С. и др. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2020. № 30 (2). С. 35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44>.
16. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Молекул. мед. 2022. № 20 (2). С. 11–18. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-02-02>.
17. Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Практич. мед. 2020. № 1. С. 54–59. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-kishechnoy-mikrobioty-pri-zabolevaniyah-serdechno-sosudistoy-sistemy>.
18. Хазова Е.В., Сафина Д.Д. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2023. № 18 (1). С. 104–110. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>.
19. Awoyemi A., Mayerhofer C., Felix A.S. et al. Rifaximin or *Saccharomyces boulardii* in heart failure with reduced ejection fraction: Results from the randomized GutHeart trial // EBioMedicine. 2021. № 70. P. 103511. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103511>.
20. Belli M., Barone L., Longo S. et al. Gut Microbiota Composition and Cardiovascular Disease: A Potential New Therapeutic Target? // Int. J. molec. Sci. 2023. № 24 (15). P. 11971. <https://doi.org/10.3390/ijms241511971>.
21. Brunt V.E., Gioscia-Ryan R.A., Casso A.G. et al. Trimethylamine N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans // Hypertension. 2020. № 76 (1). С. 101–112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.120.14759>.
22. Buffa J.A., Romano K.A., Copeland M.F. et al. The microbial gbu gene cluster links cardiovascular disease risk associated with red meat consumption to microbiota L-carnitine catabolism // Nature Microbiol. 2022. № 7 (1). С. 73–86. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-01010-x>.
23. Camelliti P., Borg T.K., Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts // Cardiovasc. Res. 2005. № 65 (1). С. 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.08.020>.
24. Cao L., Yuan Z., Liu M., Stock C. (Patho-)Physiology of Na⁺/H⁺ Exchangers (NHEs) in the Digestive System // Front. Physiol. 2020. № 10. P. 1566. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01566>.
25. Chen A.-T., Jian Z., Yuhui Z. Gut Microbiota in Heart Failure and Related Interventions // iMeta. 2023. № 2 (3). <https://doi.org/10.1002/imt2.125>.
26. Chen S., Henderson A., Petriello M.C. et al. Trimethylamine N-Oxide Binds and Activates PERK to Promote Metabolic Dysfunction // Cell. Metab. 2019. № 30 (6). С. 1141–1151. e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.021>.
27. Cheng C.K., Luo J.Y., Lau C.W. et al. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system // Brit. J. Pharmacol. 2020. № 177 (6). С. 1258–1277. <https://doi.org/10.1111/bph.14801>.
28. Cicero A.F.G., Colletti A., Von Haehling S. et al. Nutritional support in heart failure: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP) // Nutrit. Res. Rev. 2020. № 33 (1). С. 155–179. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000049>.
29. Gadó K., Szabo A., Markovics D., Virág A. Most common cardiovascular diseases of the elderly — A review article // Devel. Hlth Sci. 2022. № 4 (2). С. 27–32. <https://doi.org/10.1556/2066.2021.00048>.
30. Gao J., Yan K.T., Wang J.X. et al. Gut microbial taxa as potential predictive biomarkers for acute coronary syndrome and post-STEMI cardiovascular events // Sci. Rep. 2020. № 10 (1). P. 2639. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59235-5>.
31. Gatarek P., Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health // EXCLI J. 2021. № 20. С. 301–319. <https://doi.org/10.17179/excli2020-3239>.
32. Gurantz D., Cowling R.T., Varki N. et al. IL-1β and TNF-α upregulate angiotensin II type 1 (AT1) receptors on cardiac fibroblasts and are associated with increased AT1 density in the post-MI heart // J. molec. Cell. Cardiol. 2005. № 38 (3). С. 505–515. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.12.015>.
33. Halade G.V., Lee D.H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure // EBioMedicine. 2022. № 79. P. 103992. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103992>.
34. He Y., Huang W., Zhang C. et al. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure // Acta Pharm. Sin. B. 2021. № 11 (5). С. 1098–1116. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.007>.
35. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords // Heart Failure Rev. 2010. № 15 (6). С. 543–562. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9168-4>.
36. Hu X., Ren H., Cao Y. The association between trimethylamine N-oxide levels and ischemic stroke occurrence: a meta-analysis and Mendelian randomization study // BMC Neurol. 2023. № 23 (1). P. 413. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03458-2>.
37. Jia Q., Li H., Zhou H. et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure // Cardiovasc. Ther. 2019. Vol. 2019. P. 5164298. <https://doi.org/10.1155/2019/5164298>.
38. Kaisar M.M.M., Pelgrom L.R., Van der Ham A.J. et al. Butyrate Conditions Human Dendritic Cells to Prime Type 1 Regulatory T Cells via both Histone Deacetylase Inhibition and G Protein-Coupled Receptor 109A Signaling // Front. Immunol. 2017. № 8. P. 1429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01429>.
39. Kitai T., Tang W.H.W. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure // Clin. Sci. 2018. № 132 (1). С. 85–91. <https://doi.org/10.1042/CS20171090>.
40. Konieczny R.A., Kuliczowski W. Trimethylamine N-oxide in cardiovascular disease. // Adv. clin. exp. Med.: official organ Wroclaw Medical University. 2022. № 31 (8). С. 913–925. <https://doi.org/10.17219/acem/147666>.
41. Lupu V.V., Adam Raileanu A., Mihai C.M. et al. The implication of the gut microbiome in heart failure // Cells. 2023. № 12 (8). P. 1158. <https://doi.org/10.3390/cells12081158>.

42. Madan S., Mehra M.R. Gut dysbiosis and heart failure: navigating the universe within // *Europ. J. Heart Failure*. 2020. № 22 (4). C. 629–637. <https://doi.org/10.1002/ehf.1792>.
43. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study // *Europ. J. Heart Failure*. 2019. № 21 (8). C. 965–973. <https://doi.org/10.1002/ehf.1482>.
44. Matsiras D., Bezati S., Ventoulis I. et al. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut–Heart Axis // *J. clin. Med*. 2023. № 12 (7). P. 2567. <https://doi.org/10.3390/jcm12072567>.
45. Mayerhofer C.C.K., Kummel M., Holm K. et al. Low fiber intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure // *ESC Heart Fail*. 2020. № 7 (2). C. 456–466. <https://doi.org/10.1002/ehf.12596>.
46. McKechnie D.G., Papacosta A.O., Lennon L.T. et al. Inflammatory markers and incident heart failure in older men: the role of NT-proBNP // *Biomarkers Med*. 2021. № 15 (6). C. 413–425. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0669>.
47. Numata G., Takimoto E. Cyclic GMP and PKG Signaling in Heart Failure // *Front. Physiol*. 2022. № 13. P. 792798. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.792798>.
48. Peng J., Gurantz D., Tran V. et al. Tumor necrosis factor- α -induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis // *Circulat. Res*. 2002. № 91 (12). P. 1119–1126. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000047090.08299.d5>.
49. Portincasa P., Bonfrate L., Vacca M. et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis // *Int. J. molec. Sci*. 2022. № 23 (3). P. 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>.
50. Robert M.B. cGMP Signaling and Modulation in Heart Failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2020. № 75 (5). C. 385–425. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000749>.
51. Sinagra E., Perricone G., Romano C., Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor- α in systemic chronic inflammatory diseases. // *Europ. J. Int. Med*. 2013. № 24. C. 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.015>.
52. Sun W., Du D., Fu T. et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Severe Chronic Heart Failure // *Front. Microbiol*. 2022. № 12. P. 813289. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.813289>.
53. Tan Y., Zhou J., Liu C. et al. Association Between Plasma Trimethylamine N-oxide and Neoatherosclerosis in Patients with Very Late Stent Thrombosis // *Canad. J. Cardiol*. 2020. № 36 (8). C. 1252–1260. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.10.041>.
54. Tao Z.Y., Cavaasin M.A., Yang F. et al. Temporal changes in matrix metalloproteinase expression and inflammatory response associated with cardiac rupture after myocardial infarction in mice // *Life Sci*. 2004. № 74 (12). C. 1561–1572. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.042>.
55. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J. et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens // *Circulat. Res*. 2016. № 118 (6). C. 1021–1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306565>.
56. Wang D., Lv L., Xu Y. et al. Cardioprotection of Panax Notoginseng saponins against acute myocardial infarction and heart failure through inducing autophagy // *Biomed. Pharmacother*. 2021. № 136. P. 111287. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111287>.
57. Wang R., Wang M., Zhou J. et al. Saponins in chinese herbal medicine exerts protection in myocardial ischemia — reperfusion injury: possible mechanism and target analysis // *Front. Pharmacol*. 2021. № 11. P. 570867. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.570867>.
58. Wu Y.-L., Xu J., Rong X.-Y. et al. Gut microbiota alterations and health status in aging adults: From correlation to causation // *Aging Med*. 2021. № 4. C. 206–213. <https://doi.org/10.1002/agm2.12167>.
59. Yang Z., Wang Q., Liu Y. et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment // *Clin. Exp. Hypertens*. 2023. № 45 (1). P. 2195135. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>.
60. Yu W., Jiang Y., Xu H., Zhou Y. The interaction of gut microbiota and heart failure with preserved ejection fraction: from mechanism to potential therapies // *Biomed. Pharmacother*. 2023. № 11 (2). P. 442. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020442>.
61. Zachariah D., Taylor J., Rowell N. et al. Drug therapy for heart failure in older patients-what do they want? // *J. Geriatr. Cardiol*. 2015. № 12 (2). C. 165–73. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.011>.
62. Zang Y., Wan J., Zhang Z. et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure // *Biomed. Pharmacother*. 2020. № 126. P. 110012. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110012>.
63. Zhang Y., Wang Y., Ke B., Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure // *Translat. Res. J. Lab. clin. Med*. 2021. № 228. C. 109–125. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.007>.

Поступила в редакцию 26.02.2024

После доработки 07.05.2024

Принята к публикации 05.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 373–382

A.A. Zagorul'ko¹, M.S. Dadashov², K.O. Kosmina¹, A.B. Babanazarova³,
E.I. Gubaydulina¹, M.N. Rasulov⁴, K.P. Raevskii⁵

INTESTINAL MICROBIOTA AND CHRONIC HEART FAILURE: ASSOCIATION AND TARGETS OF INFLUENCE OF THERAPY

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022; ² Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034;

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100;

⁴ I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015;

⁵ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044,

e-mail: sicarius001@gmail.com

The increasing prevalence of chronic heart failure (CHF) among older people is a global problem. Despite the success of treatment, the mortality rate of these patients remains high, resulting in the need to search for new mechanisms of the development and progression of cardiovascular system pathologies, as well as to develop innovative branches of therapy. Considerable recent interest has been directed towards studying changes in the composition of the intestinal microbiota in people with age, its role in development, as well as potential directions for the prevention of cardiovascular diseases and their complications. One of these complications, especially in the elderly, where several lines of relationship with the intestinal

microbiota can be traced, is CHF. Pathogenetically, the effect is due to chronic systemic inflammation, as well as the effect of intestinal metabolites on its course. The objective of this literature review is to analyse and systematize existing scientific studies on the relationship between microflora, its changes and chronic heart failure, as well as to study methods of dealing with the links of pathogenesis, which in turn can stop the progression of this complication of SSS diseases. The review presents literature sources published mainly in the period 2019–2024 using PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY databases, including review articles, meta-analyses, clinical studies.

Key words: *intestinal microbiota, chronic heart failure, intestinal hypothesis, tumor necrosis factor-alpha, lipopolysaccharide, trimethylaminoxide, short-chain fatty acids*

Р.Н. Мустафин

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОСТЕОАРТРИТА СО СТАРЕНИЕМ

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

Представлена гипотеза, согласно которой активация ретроэлементов при старении, вызывающая иммунные реакции в организме человека, служит пусковым механизмом развития остеоартрита. Фактором предрасположенности к этому являются ассоциированные с болезнью полиморфизмы, расположенные в интронных и межгенных областях, где локализованы мобильные элементы. В воспаленных суставах определяется изменение экспрессии множества генов, что может быть обусловлено патологической активацией ретроэлементов, влияющих на эпигенетическую дисрегуляцию генома. В качестве подтверждения гипотезы представлены данные о том, что у больных остеоартритом в клетках крови выявляют активированные ретроэлементы LINE1, ERV3, HERV-K18, а в тканях суставов определяют продукты экспрессии эндогенных ретровирусов HERV-E2 и HERV-WE1, снижение активности деацетилазы гистонов Sirt6. Анализ базы данных MDTE и научной литературы позволил выявить 12 микроРНК, произошедших от LINE, 5 — от SINE, 2 — от HERV, влияющих на патогенез остеоартрита и вовлеченных в механизмы старения, что может свидетельствовать в пользу представленной гипотезы.

Ключевые слова: иммунная система, микроРНК, остеоартрит, ретроэлементы, старение

Остеоартрит (ОА) — это многофакторное гетерогенное заболевание, ассоциированное со старением, о чем свидетельствует значительное увеличение частоты его встречаемости в мире: от 7,6% — независимо от возраста, до 14,8% — для людей старше 30 лет [23], 29,3% — старше 50 лет [4] и 40% — старше 70 лет [52]. При ОА развиваются воспалительные процессы в суставах с прогрессирующей деградацией хряща и нарушением их функции [10]. При этом ОА характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений, генетической предрасположенностью [23] и влиянием различных факторов риска, к которым, помимо старения, относятся ожирение, женский пол, курение и избыточные нагрузки [26]. Согласно проведенному в 2021 г. крупномасштабному генетическому исследованию GWAS, с ОА ассоциировано 100 различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), расположенных в различ-

ных участках генома человека, главным образом в интронах и межгенных локусах [8]. Ассоциация многочисленных SNP определена в отношении ОА тазобедренных суставов (42 полиморфизма) [20]. Определить влияние такого количества генетических вариантов в этиопатогенезе ОА затруднительно даже с использованием современных методов анализа, особенно в отношении влияния SNP, расположенных в интронных и межгенных областях [8, 20].

Согласно результатам различных биоинформационных исследований, накапливается значительное количество данных об изменении экспрессии еще большего количества генов в тканях пораженных ОА суставов при их воспалении, объяснить роль которых не всегда представляется возможным. Наибольший интерес представляют сведения об активации участвующих в воспалительных процессах генов, таких как *C5AR1* (кодирует рецептор анафилотоксина C5a, экспрессируемый иммунными клетками, химический аттрактант и медиатор воспаления), *IL1B*, *IL10* (гены провоспалительных цитокинов, вырабатываемых иммунными клетками) [35], *CTLA4* (ген клеточного рецептора иммуноглобулинов), *FSH* (кодирует фолликулостимулирующий гормон, стимулирующий воспаление в суставе) [61], *EPYC* (способствует инфильтрации сустава при ОА плазмócитами, тучными клетками и регуляторными Т-лимфоцитами) [63], *HLA-DMB* (ген главного комплекса гистосовместимости класса II, DM beta) [60], *IL1R1* [42], *IL4R*, *IL6R* (кодируют рецепторы IL, участвующие в передаче провоспалительных сигналов) [11], *IRAK3* (ген ассоциированной с рецептором IL-1 киназы), *RHOV* (ген малой везикулярной ГТФазы RhoB, активирующей IL-1 β , LPS, TNF α), *SOX13* (аутоиммунный антиген, модулирующий воспалительный ответ) [33], *SCD1* (способствует инфильтрации моноцитов, активированных CD4 и гамма-дельта Т-лимфоцитами, лежащими в основе воспалительного микроокружения), *TNFSF11* (ген члена

семейства TNF, играющий ключевую роль в продукции активированных В- и Т-лимфоцитов и их инфильтрации тканей, индуцирует провоспалительную реакцию) [42].

Причиной изменения экспрессии большого количества различных генов в иммунных клетках и тканях воспаленных суставов при ОА могут служить изменения эпигенетической регуляции под воздействием определенных драйверных механизмов. К эпигенетическим факторам относят метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференцию под влиянием некодирующих РНК (нкРНК). К последним относят длинные нкРНК размерами более 200 п. н. и короткие нкРНК, наиболее распространенными из которых являются микроРНК [1]. Поскольку ОА значительно ассоциирован со старением [4, 52], можно предположить, что эпигенетический дисбаланс, происходящий с возрастом, является причиной возраст-ассоциированной патологии, такой как ОА. Согласно современным представлениям, такой дисбаланс при старении происходит вследствие дерепрессии мобильных элементов (МЭ) [24], оказывающих драйверное влияние на эпигенетическую регуляцию организма [2]. МЭ представляют собой специфические структуры ДНК, занимающие более 45% генома человека и способные перемещаться внутри генома по механизму вырезания и вставки (ДНК-транспозоны), или «копирования и вставки» (ретроэлементы — РЭ). Последние в составе ДНК человека наиболее многочисленные, они подразделяются на содержащие длинные концевые повторы (LTR) эндогенные ретровирусы (ERV) и не содержащие LTR РЭ (автономные LINE и неавтономные SINE, в том числе Alu) и SVA [1, 2]. Рассмотрение роли МЭ в этиопатогенезе ОА может объяснить множественные ассоциации расположенных в интронных и межгенных областях SNP с заболеванием [8, 20] и изменения экспрессии большого количества генов в пораженных суставах [11, 33, 42, 60, 61, 63].

Свидетельства роли ретроэлементов в развитии остеоартрита

МЭ распределены по всему геному человека, главным образом в межгенных и интронных областях [13, 55], где расположено большинство ассоциированных с ОА полиморфизмов [8, 20]. Этим можно объяснить влияние выявленных SNP на развитие болезни, поскольку замена нуклеотида в области МЭ способна привести к нарушению их экспрессии с последующим изменением эпиге-

нетической регуляции большого количества генов, в том числе в тканях суставов, что и определяется в результатах независимых исследований [11, 33, 42, 60, 61, 63]. Активация РЭ при старении является дополнительным драйвером таких процессов, поскольку продукты транскрипции РЭ способствуют развитию ассоциированного со старением аутоиммунного асептического воспаления и гиперпродукции интерферона [16, 24]. В пользу данного предположения свидетельствуют данные ряда исследований об активации РЭ у больных ОА.

Еще в 2010 г. в образцах периферических мононуклеаров пациентов с ОА был определен повышенный уровень экспрессии ERV3 по сравнению со здоровой контрольной группой и больными с ревматоидным артритом [38]. В 2013 г. при обследовании 558 больных ОА и 600 здоровых индивидов был выявлен статистически значимый повышенный уровень HERV-K18 в образцах крови по сравнению с контрольной группой и описана их корреляция с тяжестью болезни [22]. В 2014 г. анализ хряща и хондроцитов у больных ОА с поздними и ранними стадиями болезни на присутствие вирусов показал наличие HERV-W1 и HERV-E2 у 88% из них и отсутствие экзогенных вирусов (таких как цитомегаловирус, герпес-вирус 1-го и 6-го типа, парвовирус, вирус Эпштейна—Барр, гепатита С). Активность вируса HERV-W была подтверждена высоким уровнем экспрессии синцитина, двуцепочечных РНК, почкованием вируса и наличием вирусоподобных частиц во всех исследованных образцах хряща у пациентов с поздними стадиями ОА [6].

Была выявлена также роль в развитии ОА ретроэлементов LINE1, транскрипты которых не подвергаются обратной транскрипции, накапливаются в цитоплазме клеток и активируют воспалительные реакции по пути циклической АМФ-STING [41]. В исследовании 2019 г. в лейкоцитах крови больных ОА определено значительное снижение метилирования LINE1 (что свидетельствует об их активации) по сравнению со здоровой контрольной группой [50]. Сравнительный анализ экспрессии мРНК ретроэлементов LINE1, проведенный в 2022 г., показал их более высокий уровень у пожилых больных ОА по сравнению со здоровыми людьми молодого возраста [41].

При синовиальном воспалении суставов, пораженных ОА, выявляется снижение концентрации деацетилазы гистонов Sirt6. В результате индуцируется поляризация M1 макрофагов с высвобождением в них провоспалительных цитокинов [10].

Истощение Sirt6 наблюдают также и при старении, что является причиной снижения сайленсинга МЭ [51], белковые продукты которых стимулируют экспрессию интерферона [16]. В свою очередь, под влиянием интерферона активируются М1 макрофаги, высвобождая провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , АФК и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) [67]. В плазме крови и в синовиальной жидкости больных ОА определено также статистически значимое повышение концентрации индуцибельного интерфероном- γ белка IP-10 по сравнению со здоровой контрольной группой [46].

Таким образом, накопленные в научной литературе данные свидетельствуют о том, что при старении происходит активация РЭ, которые являются индукторами развития ОА, в особенности у людей с наличием SNP в областях расположения МЭ в геноме человека [8, 20]. Это приводит к опосредованным РЭ нарушениям транскрипции различных микроРНК, вследствие чего повышается экспрессия различных генов в клетках пораженных суставов, приводя к прогрессированию воспалительных и дегенеративных процессов [11, 33, 42, 60, 61, 63]. Наиболее вероятное воздействие ак-

тивированные РЭ могут оказывать на микроРНК, произошедшие от них в эволюции, что предполагает наличие у них комплементарных последовательностей. Благодаря этому РЭ функционируют в качестве «губок» для микроРНК, подобно длинным нкРНК, нивелируя посттранскрипционное ингибирование мРНК белок-кодирующих генов данными микроРНК (рисунок) [13].

Произошедшие от ретроэлементов микроРНК при старении и остеоартрите

Обнаружение ассоциации происходящих от РЭ микроРНК со старением и ОА может стать дополнительным подтверждением представленной в данном обзоре гипотезы. Для этого проведен анализ научной литературы и базы данных MDTE DB (miRNAs derived from transposable elements database), созданной в 2016 г., в которую включена 661 микроРНК человека, произошедшие в эволюции или образуемые из транскриптов МЭ [55]. В результате было обнаружено, что как при старении, так и при ОА происходит повышение уровня двух произошедших от эндогенных ретровирусов микроРНК — miR-1246 и miR-495. В эволюции источником miR-1246 был LTR-ERV1 [55].

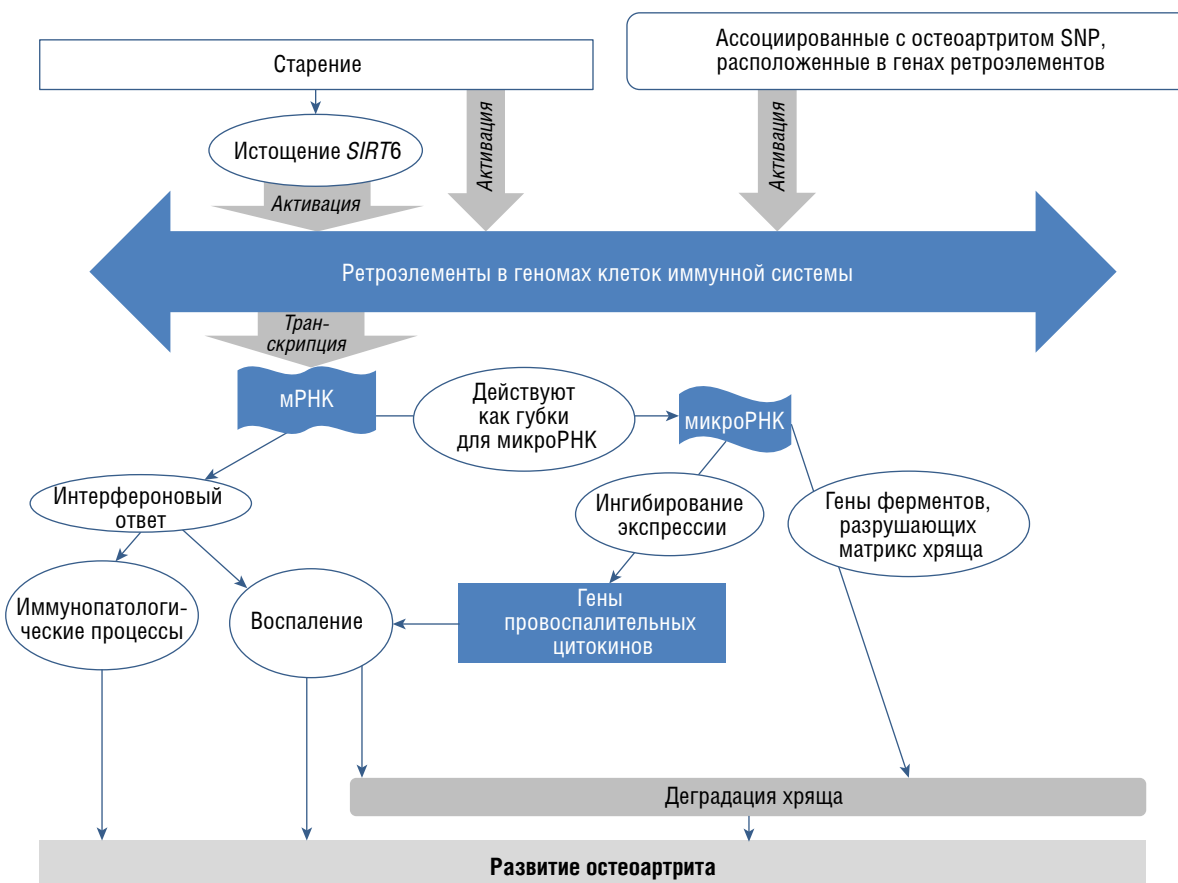


Схема влияния активированных при старении и под влиянием полиморфизмов в их генах ретроэлементов в развитии остеоартрита

Активация экспрессии miR-1246 определена при старении фибробластов человека [18], а также в макрофагах синовиальной жидкости пораженных суставов пациентов с ОА. Мишенями данной микроРНК являются мРНК генов *GSK3β* и *Axin2*, низкий уровень которых способствует активации путей Wnt/ β -катенина и воспалению [43]. Произшедшая от ERV-L/MaLR [55] miR-495 блокирует клеточный цикл в S-фазе и способствует апоптозу клеток, индуцируя старение мезенхимальных стволовых клеток человека [30]. У больных ОА повышенный уровень miR-495 в хрящевой ткани пораженных суставов способствует подавлению экспрессии гена *AKT1*, который кодирует протеинкиназу регуляции роста и пролиферации клеток. В результате ингибируется пролиферация клеток, опосредованная путями p-S6, p-mTOR [65].

Поскольку LINE являются самыми распространенными РЭ в геноме человека, занимая 17% его генома [41], и их активация была выявлена в тканях пораженных ОА суставов, логично предположить изменение экспрессии произошедших от LINE микроРНК при данном заболевании [41, 50]. Действительно, анализ научной литературы и базы данных MDTE DB позволил выявить 12 таких микроРНК, изменения экспрессии которых идентичны таковым при старении. Это свидетельствует в пользу выдвинутой гипотезы о влиянии активированных при старении РЭ [16, 24] как индукторов развития ОА, особенно при наличии предрасполагающих к этому полиморфизмов в локусах расположения МЭ [8, 20]. При старении фибробластов человека [18] и в суставах при ОА повышенная экспрессия miR-1271 [36], произошедшей от LINE2 [55], вызывает апоптоз хондроцитов за счет ингибирования митоген-активируемой протеин-киназы MAPK [58].

Возникшая в эволюции от LINE2 [55] miR-151a, согласно комплексному анализу регуляторной сети развития ОА, характеризуется снижением экспрессии при заболевании [26], а также у пожилых людей по сравнению с молодыми. Интересно, что исследование роли данной микроРНК в старении показало роль изменений ее экспрессии в сыворотке крови при старении [40], что свидетельствует в пользу предложенной в данном обзоре гипотезы. Прямой мишенью miR-151a является мРНК гена *AGMAT*, кодирующего агматиназу, — ключевой фермент метаболизма полиаминов [59]. MiR-192, произошедшая от LINE2 [55], оказывает повреждающее действие на хондроциты при ОА [53]. При старении

также повышается уровень miR-192 под влиянием цитокинтрансформирующего фактора роста бета (TGF-beta), что свидетельствует об участии данной микроРНК в связанных со старением воспалительных реакциях [47]. Низкая экспрессия miR-211, возникшей от LINE2 [55], ассоциирована с короткой продолжительностью жизни, что свидетельствует о ее протективном действии в отношении старения. Генами-мишенями, вовлеченными в старение, для данной микроРНК являются *CREB5*, *DDIT4*, *IGF2R* [49]. MiR-211 способствует дифференцировке хондроцитов путем подавления экспрессии гена фибулина-4, препятствуя выработке провоспалительных цитокинов и разрушающих хрящ протеаз. При ОА уровень miR-211 также снижен [34].

В сыворотке крови больных ОА [7] и при физиологическом старении определяется снижение экспрессии miR-28 [37], произошедшей в эволюции от LINE2 [55]. Мишенью miR-28 является мРНК гена *IL-34*. Соответственно, низкий уровень miR-28 при старении и ОА способствует воспалительным реакциям в связи с усилением выработки IL-34 [66]. При тяжелом ОА определена статистически значимая повышенная экспрессия miR-31 (источник в эволюции — LINE2 [55]), мишенями которой являются мРНК генов *PAPOLG* (кодирует полиадениловую полимеразу), *SP1*, *SRC* (протоонкоген нерецепторной тирозинкиназы), *ZC3H12C* (кодирует эндорибонуклеазу). Продуктом экспрессии гена *SP1* является транскрипционный фактор, играющий важную роль в дифференцировке костей и хондроцитов, регуляции роста клеток [14]. Повышенный уровень miR-31 выявлен при старении эндотелиальных клеток человека [17]. Определена роль miR-31 в клеточном старении за счет репрессии белка BMI1 группы поликомб [12].

Произшедшая от LINE2 miR-320b [55] ассоциирована с быстрым прогрессированием ОА и была предложена в качестве прогностического биомаркера болезни. Данная микроРНК вовлечена в генные сети с участием генов регуляторов апоптоза *YWHAZ*, *YWHAQ*, *YWHAN*, *YWANE*, *YWHAB*, *YWHAG* и *SFN* [3]. Повышенная экспрессия miR-320b ассоциирована также со старением фибробластов человека [15]. Уровень miR-374, произошедшей от LINE2 [55], снижен в образцах крови при старении [19], а также в хрящевой ткани пораженных ОА суставов. MiR-374 препятствует индуцированному липополисахаридами разрушению хряща за счет ингибирования

Wnt5b [48]. MiR-384, возникающая в эволюции от LINE-DONG-R4 [55], подавляет экспрессию *SOX9* и сигналинг NF- κ B, препятствуя пролиферации хрящевых клеток [62]. MiR-384 ингибирует возрастную остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, способствуя старению [32].

В хондроцитах пораженных ОА суставов [64] и в тканях глаза человека при старении [31] определяется снижение экспрессии произошедшей от LINE2 miR-421 [55]. Данная микроРНК препятствует вызванному IL-1 β апоптозу и воспалению [64]. В отношении старения мишенью miR-421 являются каспаза-3 и длинная нкРНК TUG1 [31]. В фибробластоподобных клетках при ОА по сравнению с контрольной группой снижена экспрессия miR-450b, мишенью которой является мРНК гена *SKAP2* (кодирует связанный с Src-киназой фосфопротеин 2, играющий роль в сигнальных путях киназы в макрофагах) [9]. Снижение экспрессии miR-450b выявлено при старении фибробластов [39]. При ОА повышение уровня miR-708 (произошла от LINE2 [55]) вызывает ингибирование гена *SATB2*, продукт экспрессии которого способствует регенерации хряща при ОА [54]. Усиленная экспрессия miR-708 ассоциирована также со старением, что связано с ее функционированием в качестве супрессора опухолей, препятствующего пролиферации клеток [29].

В экзосомах пациентов с ОА определена повышенная экспрессия miR-1290 [27] (произошла от SINE/MIR [55]), которая ингибирует ген *CCNG2*, кодирующий циклин, регулирующий клеточный цикл [44]. Высокий уровень miR-1290 определен также при старении фибробластов человека [18]. При ОА определен повышенный уровень miR-335 [56], которая подавляет энхондральную оссификацию суставного хряща [57] путем ингибирования генов *MMP13* (кодирует матриксную металлопротеиназу), *VCAM1* (кодирует белок суперсемейства иммуноглобулинов, участвующий в регуляции адгезии лейкоцитов) [56]. Высокий уровень miR-335 определен при старении и ведет к нарушению консолидации памяти в головном мозге за счет ингибирования мРНК гена *PSD95* (кодирует белок постсинаптической плотности) [45]. В эволюции данная микроРНК произошла от SINE/MIR [55].

У пациентов с ОА в синовиальной оболочке пораженных суставов экспрессируется на высоком уровне miR-378 (произошла в эволюции от SINE/MIR [55]), особенно на поздней стадии заболева-

ния. Мишенями miR-378 являются мРНК генов *Sox6* (кодирует регулятор хондрогенеза) и *Atg2a* (ген связанного с аутофагией белка) [21]. При старении тимуса у мышей также выявлено повышение уровня miR-378 [25]. Повышенная экспрессия miR-885, произошедшей от SINE/MIR [55], ассоциирована с ОА [28] и старением. Мишенью miR-885 является мРНК гена *IGF1R*, вовлеченного в клеточную интернализацию IGF-1 и активацию сигнальных каскадов PI3K/Akt/GSK-3 β . MiR-885 нацелена также на мРНК генов *CTNNB1* (регулятор канонической передачи сигналов Wnt), *MAN1C1* (участвует в N-гликозилировании белков) и *OXR1* (белок регуляции чувствительности к окислительному стрессу) [5]. В таблице представлены данные об идентичном изменении экспрессии произошедших от РЭ микроРНК при старении и ОА.

Заключение

Анализ научной литературы позволяет предположить, что гиперактивация ретроэлементов при старении способствует развитию остеоартрита за счет взаиморегуляции ретроэлементов с происходящими от них в эволюции микроРНК, что ведет к нарушению экспрессии различных генов в тканях пораженных суставов. Факторами predisposedности являются полиморфизмы в интронных и межгенных участках генома человека, способствующие нарушению активности ретроэлементов с возрастом. Подтверждением данной гипотезы являются факты обнаружения повышенного уровня HERV и LINE1 в периферической крови больных остеоартритом, по сравнению со здоровыми людьми, и транскриптов HERV в суставах при остеоартрите. Кроме того, для старения характерна депрессия *Sirt6*, ведущая к гиперактивации ретроэлементов, а в пораженных остеоартритом суставах также выявлен низкий уровень *Sirt6*, который стимулирует не только транскрипцию ретроэлементов, но и поляризацию M1 макрофагов с индукцией синтеза ими провоспалительных цитокинов. При остеоартрите отмечена характерная для старения индукция интерферона продуктами экспрессии ретроэлементов, с воспалением в суставах. Проведенный анализ представленных в базе данных MDTE DB произошедших от ретроэлементов микроРНК и современной научной литературы позволил выявить сходные изменения экспрессии 18 микроРНК, произошедших от ретроэлементов (12 — от LINE, 4 — от SINE, 2 — от HERV). Это подтверждает гипотезу о роли активированных

Изменение экспрессии специфических произошедших от ретроэлементов микроРНК при старении и при остеоартрите

МикроРНК (ретроэлемент-источник)	Изменение экспрессии при остеоартрите (механизм действия)	Изменение экспрессии при старении (эффект)
miR-1246 (LTR-ERV1)	Повышение (ингибирует гены <i>GSK3β</i> и <i>Axin2</i> , способствуя воспалению)	Повышение (способствует старению фибробластов)
miR-495 (ERV-L/MaLR)	Повышение (ингибирует ген <i>AKT1</i> , подавляя пролиферации хондроцитов)	Повышение (блокирует клеточный цикл в S-фазе)
miR-1271 (LINE2)	Повышение (ингибирует MAPK)	Повышение (способствует старению фибробластов)
miR-151a (LINE2)	Снижение (подавляет метаболизм полиаминов путем ингибирования агматиназы)	Снижение (контролирует воспалительные процессы при старении)
miR-192 (LINE2)	Повышение (повреждает хондроциты, способствует воспалению)	Повышение (участвует в связанных со старением воспалительных реакциях под влиянием TGF-β ₂)
miR-211 (LINE2)	Снижение (подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и разрушающих хрящ протеаз)	Снижение (регулирует экспрессию вовлеченных в регуляцию старения генов <i>CREB5</i> , <i>DDIT4</i> , <i>IGF2R</i>)
miR-28 (LINE2)	Снижение (ингибирует экспрессию IL-34)	Снижение (способствует воспалительным реакциям)
miR-31 (LINE2)	Повышение (ингибирует гены <i>RAP10L</i> , <i>SP1</i> , <i>SRC</i> , <i>ZC3H12C</i>)	Повышение (способствует клеточному старению путем репрессии белка ВМ1 группы поликомб)
miR-320b (LINE2)	Повышение (регулирует апоптоз)	Повышение (способствует старению фибробластов)
miR-374 (LINE2)	Снижение (препятствует индуцированному липополисахаридами разрушению хряща за счет влияния на Wnt5b)	Снижение (препятствует механизмам старения организма за счет влияния на пути Wnt5b)
miR-384 (LINE-Dong-R4)	Повышение (подавляет экспрессию SOX9 и сигналинг NF-κB, препятствуя пролиферации хрящевых клеток)	Повышение (подавляет дифференцировку стволовых клеток костного мозга)
miR-421 (LINE2)	Снижение (препятствует вызванному IL-1β апоптозу и воспалению)	Снижение (регулирует экспрессию каспазы-3 и TUG1)
miR-450b (LINE1)	Снижение (регулирует экспрессию гена <i>SKAP2</i> в макрофагах)	Снижение (способствует старению фибробластов)
miR-708 (LINE2)	Повышение (подавляет регенерацию хряща за счет влияния на ген <i>SATB2</i>)	Повышение (препятствует пролиферации клеток)
miR-1290 (SINE/MIR)	Повышение (ингибирует экспрессию CCNG2)	Повышение (способствует старению фибробластов)
miR-335 (SINE/MIR)	Повышение (сайленсинг генов <i>MMP13</i> , <i>VCAM1</i>)	Повышение (ингибирует мРНК гена <i>PSD95</i> , способствуя старению головного мозга)
miR-378a (SINE/MIR)	Повышение (ингибирует мРНК генов <i>Sox6</i> и <i>Atg2a</i>)	Повышение (способствует старению тимуса)
miR-885 (SINE/MIR)	Повышение (подавляет экспрессию генов <i>IGF1R</i> , <i>CTNBNB1</i> , <i>OXR1</i>)	Повышение (подавляет экспрессию генов <i>IGF1R</i> , <i>CTNBNB1</i> , <i>OXR1</i>)

при старении ретроэлементов в качестве пускового механизма развития остеоартрита вследствие эпигенетической дизрегуляции.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль взаимодействий транспозонов с эпигенетическими факторами при старении // Успехи геронтол. 2017. Т. 30, № 4. С. 516–528.
2. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2017. Т. 21. Р. 742–749.
3. Ali S.A., Espin-Garcia O., Wong A.K. et al. Circulating microRNAs differentiate fast-progressing from slow-progressing and non-progressing knee osteoarthritis in the Osteoarthritis Initiative cohort // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2022. Vol. 14. P. 1759720X221082917. <https://doi.org/10.1177/1759720X221082917>.
4. Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis // Osteoarthr. Cartilage. 2022. Vol. 30. P. 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
5. Behbahani Pour M., Peymani M., Salari M. et al. Expression Profiling of Blood microRNAs 885, 361, and 17 in the Patients with the Parkinson's disease: Integrating Interaction Data to Uncover the Possible Triggering Age-Related Mechanisms // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. P. 13759. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50256-3>.
6. Bendiksen S., Martinez-Zubiavrra I., Tümmler C. et al. Human endogenous retrovirus W activity in cartilage of osteoarthritis patients // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. P. 698609. <https://doi.org/10.1155/2014/698609>.
7. Beyer C., Zampetaki A., Lin N.Y. et al. Signature of circulating microRNAs in osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. e18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204698>.
8. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations // Cell. 2021. Vol. 184. P. 4784–4818.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>.
9. Chen Y.J., Chang W.A., Wu L.Y. et al. Identification of Novel Genes in Osteoarthritic Fibroblast-Like Synoviocytes Using Next-Generation Sequencing and Bioinformatics Approaches // Int. J. Med. Sci. 2019. Vol. 16. P. 1057–1071. <https://doi.org/10.7150/ijms.35611>.
10. Chen J., Chen S., Cai D. et al. The role of Sirt6 in osteoarthritis and its effect on macrophage polarization // Bioengineered. 2022. Vol. 13. P. 9677–9689. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2059610>.
11. Cheng P., Gong S., Guo C. et al. Exploration of effective biomarkers and infiltrating Immune cells in Osteoarthritis based on bioinformatics analysis // Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol. 2023. Vol. 51. P. 242–254. <https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2185627>.
12. Cho J.H., Dimri M., Dimri G.P. MicroRNA-31 is a transcriptional target of histone deacetylase inhibitors and a regulator of cellular senescence // J. Biol. Chem. 2015. Vol. 290. P. 10555–10567. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.624361>.
13. Cornec A., Poirier E.Z. Interplay between RNA interference and transposable elements in mammals // Front. Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1212086. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212086>.
14. Costa V., De Fine M., Carina V. et al. How miR-31-5p and miR-33a-5p Regulates SP1/CX43 Expression in Osteoarthritis Disease: Preliminary Insights // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. P. 2471. <https://doi.org/10.3390/ijms22052471>.
15. Dalmaso B., Hatse S., Brouwers B. et al. Age-related microRNAs in older breast cancer patients: biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy // BMC Cancer. 2018. Vol. 18. P. 1014. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4920-6>.
16. De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // Nature. 2019. Vol. 566. P. 73–78.
17. Delgado H., Preschitz-Kammerhofer B., Terlecki-Zaniewicz L. et al. High levels of oncomiR-21 contribute to the senescence-induced growth arrest in normal human cells and its knock-down increases the replicative lifespan // Aging Cell. 2013. Vol. 12. P. 446–458. <https://doi.org/10.1111/ace.12069>.
18. Dhahbi J.M., Atamna H., Boffelli D. et al. Deep sequencing reveals novel microRNAs and regulation of microRNA expression during cell senescence // PLoS One. 2011. Vol. 6. e20509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020509>.
19. ElSharawy A., Keller A., Flachsbarth F. et al. Genome-wide miRNA signatures of human longevity // Aging Cell. 2012. Vol. 11. P. 607–616. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00824.x>.
20. Faber B.G., Frysz M., Boer C.G. et al. The identification of distinct protective and susceptibility mechanisms for hip osteoarthritis: findings from a genome-wide association study meta-analysis of minimum joint space width and Mendelian randomisation cluster analyses // EBioMedicine. 2023. Vol. 95. P. 104759. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104759>.
21. Feng L., Yang Z., Li Y. et al. MicroRNA-378 contributes to osteoarthritis by regulating chondrocyte autophagy and bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenesis // Molec. Ther. Nucleic Acids. 2022. Vol. 28. P. 328–341. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.03.016>.
22. Garcia-Montojo M., Varade J., Villafuertes E. et al. Expression of human endogenous retrovirus HERV-K18 is associated with clinical severity in osteoarthritis patients // Scand. J. Rheum. 2013. Vol. 42. P. 498–504. <http://doi.org/10.309/03009742.2013.77902>.
23. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet Rheum. 2023. Vol. 5. e508–e522. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7).
24. Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases // Nature. 2021. Vol. 596. P. 43–53. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03542-y>.
25. Guo D., Ye Y., Qi J. et al. Age and sex differences in microRNAs expression during the process of thymus aging // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2017. Vol. 49. P. 409–419. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx029>.
26. Jiang Y., Shen Y., Ding L. et al. Identification of transcription factors and construction of a novel miRNA regulatory network in primary osteoarthritis by integrated analysis // BMC Musculoskelet. Disord. 2021. Vol. 22. P. 1008. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04894-2>.
27. Ju C., Liu R., Zhang Y. et al. Exosomes May Be the Potential New Direction of Research in Osteoarthritis Management // Biomed. Res. Int. 2019. Vol. 3. P. 7695768. <https://doi.org/10.1155/2019/7695768>.
28. Kwak Y.H., Kwak D.K., Moon H.S. et al. Significant Changes in Serum MicroRNAs after High Tibial Osteotomy in Medial Compartmental Knee Osteoarthritis: Potential Prognostic Biomarkers // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11. P. 258. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020258>.
29. Lee B.P., Buric I., George-Pandeth A. et al. MicroRNAs miR-203-3p, miR-664-3p and miR-708-5p are associated with median strain lifespan in mice // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 44620. <https://doi.org/10.1038/srep44620>.
30. Li X., Song Y., Liu D. et al. MiR-495 Promotes Senescence of Mesenchymal Stem Cells by Targeting Bmi-1 // Cell Physiol. Biochem. 2017. Vol. 42. P. 780–796. <https://doi.org/10.1159/000478069>.
31. Li G., Song H., Chen L. et al. TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-related cataract // Exp. Cell. Res. 2017. Vol. 356. P. 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.04.002>.
32. Li X., Wu J., Zhang K. et al. miR-384-5p Targets Gli2 and Negatively Regulates Age-Related Osteogenic Differentiation

of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells // *Stem. Cells Dev.* 2019. Vol. 28. P. 791–798. <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0044>.

33. Li J., Wang G., Xu X. *et al.* Identification of immune-associated genes in diagnosing osteoarthritis with metabolic syndrome by integrated bioinformatics analysis and machine learning // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1134412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134412>.

34. Liu H., Luo J. miR-211-5p contributes to chondrocyte differentiation by suppressing Fibulin-4 expression to play a role in osteoarthritis // *J. Biochem.* 2019. Vol. 166. P. 495–502. <https://doi.org/10.1093/jb/mvz065>.

35. Liu Y., Lu T., Liu Z. *et al.* Six macrophage-associated genes in synovium constitute a novel diagnostic signature for osteoarthritis // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 936606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.936606>.

36. Lu M.Y., Yang Y.H., Wu X. *et al.* Effect of needle-knife on chondrocyte apoptosis of knee joint in rabbits with knee osteoarthritis based on CircSERPINE2-miR-1271-5P-ERG axis // *Zhongguo Zhen Jiu.* 2023. Vol. 43. P. 447–453. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20220411-k0001>.

37. Morsiani C., Bacalini M.G., Collura S. *et al.* Blood circulating miR-28-5p and let-7d-5p associate with premature ageing in Down syndrome // *Mech. Ageing Dev.* 2022. Vol. 206. P. 111691. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111691>.

38. Nelson P., Davari-Ejtehad H., Nevill A., Bowman S. Endogenous retrovirus ERV-3 is not implicated in rheumatoid arthritis but may provide a biomarker for osteoarthritis // *J. Rheum.* 2010. Vol. 37. P. 473. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090735>.

39. Nidadavolu L.S., Niedernhofer L.J., Khan S.A. Identification of microRNAs dysregulated in cellular senescence driven by endogenous genotoxic stress // *Aging (Albany NY)*. 2013. Vol. 5. P. 460–473. <https://doi.org/10.18632/aging.100571>.

40. Noren Hooten N., Fitzpatrick M., Wood W.H. *et al.* Age-related changes in microRNA levels in serum // *Aging (Albany NY)*. 2013. Vol. 5. P. 725–740. <https://doi.org/10.18632/aging.100603>.

41. Osburn S.C., Romero M.A., Roberson P.A. *et al.* Effects of end-stage osteoarthritis on markers of skeletal muscle Long Interspersed Element-1 activity // *BMC Res. Notes*. 2022. Vol. 15. P. 245. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06113-0>.

42. Pan L., Yang F., Cao X. *et al.* Identification of five hub immune genes and characterization of two immune subtypes of osteoarthritis // *Front. Endocr. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 1144258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1144258>.

43. Peng S., Yan Y., Li R. *et al.* Extracellular vesicles from M1-polarized macrophages promote inflammation in the temporomandibular joint via miR-1246 activation of the Wnt/ β -catenin pathway // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2021. Vol. 1503. P. 48–59. <https://doi.org/10.1111/nyas.14590>.

44. Qin W.J., Wang W.P., Wang X.B. *et al.* MiR-1290 targets CCNG2 to promote the metastasis of oral squamous cell carcinoma // *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. P. 10332–10342. https://doi.org/10.26355/eurrev_201912_19671.

45. Raihan O., Brishti A., Molla M.R. *et al.* The Age-dependent Elevation of miR-335-3p Leads to Reduced Cholesterol and Impaired Memory in Brain // *Neuroscience*. 2018. Vol. 390. P. 160–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.003>.

46. Saetan N., Honsawek S., Tanavalee S. *et al.* Association of plasma and synovial fluid interferon- γ inducible protein-10 with radiographic severity in knee osteoarthritis // *Clin. Biochem.* 2011. Vol. 44. P. 1218–1222. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.07.010>.

47. Sataranatarajan K., Feliars D., Mariappan M.M. *et al.* Molecular events in matrix protein metabolism in the aging kidney // *Aging Cell*. 2012. Vol. 11. P. 1065–1073. <https://doi.org/10.1111/accel.12008>.

48. Shi F.L., Ren L.X. Up-regulated miR-374a-3p relieves lipopolysaccharides induced injury in CHON-001 cells via regulating Wingless-type MMTV integration site family member 5B // *Molec. Cell. Probes*. 2020. Vol. 51. P. 101541. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2020.101541>.

49. Smith-Vikos T., Liu Z., Parsons C. A serum miRNA profile of human longevity: findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8. P. 2971–2987. <https://doi.org/10.18632/aging.101106>.

50. Teerawattana N., Udomsinprasert W., Ngarmukos S. *et al.* Blood leukocyte LINE-1 hypomethylation and oxidative stress in knee osteoarthritis // *Heliyon*. 2019. Vol. 5. e01774. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01774>.

51. Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S. *et al.* SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. P. 5011. <https://doi.org/10.1038/ncomms6011>.

52. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2).

53. Wang Y., Yu C., Zhang H. Lipopolysaccharides-mediated injury to chondrogenic ATDC5 cells can be relieved by Sinomenine via downregulating microRNA-192 // *Phytother. Res.* 2019. Vol. 33. P. 1827–1836. <https://doi.org/10.1002/ptr.6372>.

54. Wang Y., Su Q., Tang H. *et al.* Microfracture technique combined with mesenchymal stem cells inducer represses miR-708-5p to target special at-rich sequence-binding protein 2 to drive cartilage repair and regeneration in rabbit knee osteoarthritis // *Growth Factors*. 2023. Vol. 41. P. 115–129. <https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2227269>.

55. Wei G., Qin S., Li W. *et al.* MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element // *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2016. Vol. 13. P. 1155–1160. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2015.2511767>.

56. Wilson T.G., Baghel M., Kaur N. *et al.* Characterization of miR-335-5p and miR-335-3p in human osteoarthritic tissues // *Arthr. Res. Ther.* 2023. Vol. 25. P. 105. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03088-6>.

57. Xia S., Zhao J., Zhang D. *et al.* miR-335-5p inhibits endochondral ossification by directly targeting SP1 in TMJ OA // *Oral Dis.* 2023. Vol. 20. P. 3176–3187. <https://doi.org/10.1111/odi.14736>.

58. Xie W.P., Ma T., Liang Y.C. *et al.* Cangxi Tongbi Capsules promote chondrocyte autophagy by regulating circRNA_0008365/miR-1271/p38 MAPK pathway to inhibit development of knee osteoarthritis // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2023. Vol. 48. P. 4843–4851. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20230510.708>.

59. Xie Y., Zhang Y., Liu X. *et al.* miR-151-5p promotes the proliferation and metastasis of colorectal carcinoma cells by targeting AGMAT // *Oncol. Rep.* 2023. Vol. 49. P. 50. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8487>.

60. Xu J., Chen K., Yu Y. *et al.* Identification of Immune-Related Risk Genes in Osteoarthritis Based on Bioinformatics Analysis and Machine Learning // *J. Pers. Med.* 2023. Vol. 13. P. 367. <https://doi.org/10.3390/jpm13020367>.

61. Yang L., Chen Z., Guo H. *et al.* Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients // *Cytokine*. 2021. Vol. 143. P. 155546. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2021.155546>.

62. Zhang W., Cheng P., Hu W. *et al.* Inhibition of microRNA-384-5p alleviates osteoarthritis through its effects on inhibiting apoptosis of cartilage cells via the NF- κ B signaling pathway by targeting SOX9 // *Cancer Gene Ther.* 2018. Vol. 25. P. 326–338. <https://doi.org/10.1038/s41417-018-0029-y>.

63. Zhang J., Zhang S., Zhou Y. *et al.* KLF9 and EPYC acting as feature genes for osteoarthritis and their association with immune infiltration // *J. Orthop. Surg. Res.* 2022. Vol. 17. P. 365. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03247-6>.

64. Zhang H., Xiang X., Zhou B. *et al.* Circular RNA SLTM as a miR-421-competing endogenous RNA to mediate HMGB2 expression stimulates apoptosis and inflammation in arthritic chondrocytes // *J. Biochem. molec. Toxicol.* 2023. Vol. 37. e23306. <https://doi.org/10.1002/jbt.23306>.

65. Zhao X., Wang T., Cai B. *et al.* MicroRNA-495 enhances chondrocyte apoptosis, senescence and promotes the progression of osteoarthritis by targeting AKT1 // Amer. J. Transl. Res. 2019. Vol. 11. P. 2232–2244.

66. Zhou S.L., Hu Z.Q., Zhou Z.J. *et al.* miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma me-

tastasis // Hepatology. 2016. Vol. 63. P. 1560–1575. <https://doi.org/10.1002/hep.28445>.

67. Zhou F., Mei J., Han X. *et al.* Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF-κB/MAPK signaling and protecting chondrocytes // Acta Pharm. Sin. B. 2019. Vol. 9. P. 973–985. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.01.015>.

Поступила в редакцию 08.05.2024

После доработки 14.06.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 383–391

R.N. Mustafin

EPIGENETIC MECHANISMS OF THE INTERRELATIONS OF OSTEOARTHRITIS WITH AGING

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

A hypothesis is presented according to which the activation of retroelements during aging, causing immune reactions in the human body, is a trigger for the development of osteoarthritis. Predisposition factors for this are polymorphisms associated with osteoarthritis, located in intronic and intergenic regions where transposable elements are localized. In inflamed joints, changes in the expression of many genes are determined, which may be due to pathological activation of retroelements that influence epigenetic dysregulation of the genome. To confirm the hypothesis, data are presented that in patients with osteoarthritis, activated retroelements LINE1, ERV3, HERV-K18 are detected in blood cells, expression products of endogenous retroviruses HERV-E2 and HERV-WE1 and a decrease in the activity of histone deacetylase Sirt6 are detected in joint tissues. Analysis of the MDTE database and scientific literature revealed 12 microRNAs derived from LINE, 5 derived from SINE, 2 derived from HERV, affecting the pathogenesis of osteoarthritis and involved in the mechanisms of aging, which may indicate in favor of the presented hypothesis.

Key words: *immune system, microRNA, osteoarthritis, retroelements, aging*

О.В. Кирик, Д.А. Суфиева, Е.А. Федорова, И.П. Григорьев, Д.Э. Коржевский

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВКЛЮЧАЮТ ОЧАГОВЫЙ ФИБРОЗ ЕГО ВОРСИНОК*

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, 197022, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, 12, e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Сосудистое сплетение желудочков головного мозга — сильно васкуляризированная ворсинчатая структура, которая продуцирует спинномозговую жидкость (ликвор), формирует гематоликворный барьер и регулирует обмен биологически активных молекул между кровью и ликвором. Цель работы — исследование распределения в сосудистом сплетении коллагеновых волокон и определения в их составе коллагена IV типа. Для выявления коллагеновых волокон использовали окраску препаратов анилиновым синим, локализацию коллагена IV типа определяли иммуногистохимически. Установлено, что коллагеновые волокна в сосудистом сплетении человека локализованы узкой полоской в базальной мембране — во всех исследованных образцах независимо от возраста. Существенная часть коллагеновых волокон включает коллаген IV типа. В возрасте 40–50 лет дополнительно появляются крупные скопления волокон в строме отдельных ворсинок, значительную их часть составляет коллаген IV типа. В таких фиброзированных ворсинках кровеносные сосуды не определяются. Раннее фибрирование части ворсинок может способствовать замедлению фильтрационных процессов в сосудистом сплетении и приводить к развитию патологических изменений в головном мозге при старении.

Ключевые слова: сосудистое сплетение, коллагеновые волокна, коллаген IV типа, фиброз, анилиновый синий, головной мозг

Сосудистое сплетение головного мозга — это сильно васкуляризированная ворсинчатая структура, расположенная внутри желудочковой системы, которая присутствует в латеральных, III и IV желудочках мозга. Она состоит из многочисленных ворсинок, покрытых однослойным кубическим эпителием, который крепится к базальной мембране. Последняя отделяет поверхностный эпителий от стромы, которая пронизана разветвленной сетью кровеносных сосудов и состоит из небольшого объема соединительной ткани. Сосудистое спле-

ние продуцирует спинномозговую жидкость (ликвор), образует защитный барьер между кровью и ликвором (гематоликворный барьер), с помощью которого происходит избирательный транспорт разнообразных биологически активных молекул в головной мозг и поддерживается постоянство химического состава ликвора и межклеточной среды мозга, а также выводятся нейротоксические соединения и регулируется иммунный статус ЦНС [2, 4, 8, 10, 14, 17]. Таким образом, нормальное функционирование сосудистого сплетения играет жизненно важную роль в поддержании микросреды, в которой расположен мозг, и нарушение структуры и функции этого желудочкового образования может иметь серьёзные последствия для работы мозга. Действительно, морфологические и физиологические нарушения в сосудистом сплетении отмечены при целом ряде нервных и психических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, шизофрения, депрессия, инсульт [7–9, 14, 19], а также при нормальном старении [6, 17]. Интересно, что, в отличие от практически всех внутримозговых структур, которые атрофируются в результате патологии и при старении, сосудистое сплетение увеличивается в объёме. Хотя изучение аутопсийного материала и исследования на животных позволили предположить, что это связано с утолщением базальной мембраны сосудистого сплетения и фиброзным расширением стромы за счёт накопления структурных белков и отложения осадков кальция [20], детали этого процесса во многом остаются неясными. Для восполнения этого пробела нами было проведено исследование сосудистого сплетения организма людей разного возраста с помощью методов гистохимии и иммуногистохимии, которое позволило установить до-

* Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

статочное раннее разрастание коллагеновых волокон в строме сплетения и участие в этом процессе коллагена IV типа.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы сосудистого сплетения человека ($n=12$) разного возраста (5–52 лет) из архива Отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины. При архивации материала соблюдали все необходимые этические нормы (заключения локального этического комитета Института экспериментальной медицины № 2/22 от 06.04.2022). Образцы сосудистого сплетения были зафиксированы в этанол-формалине и залиты в парафин по общепринятой методике. Изготавливали срезы толщиной 7 мкм на ротационном микротоме «Rotary 3003 рfm» («PFM Medical», Германия).

Гистологическое исследование препаратов проводили с использованием 1% водного раствора анилинового синего («Unisource Chemicals LTD», Индия) с применением 1% фосфорно-молибденовой кислоты в качестве протравы.

Иммуногистохимическое исследование сосудистого сплетения человека проводили с применением мышинных моноклональных антител против коллагена IV типа (клон CIV22, «Invitrogen», США). В качестве вторичных антител применяли реагент MACH2 Mouse HRP Polymer («Biacore Medical», США). Окраску срезов осуществляли с помощью квасцового гематоксилина. Для анализа и фотографирования препаратов использовали световой микроскоп «Leica DM750» (Германия), оснащенный

камерой ICC50. Применяли программу для обработки изображений LAS EZ («Leica», Германия).

Результаты и обсуждение

Весь исследованный материал имел хорошую сохранность и типичную структуру сосудистого сплетения. Окраска препаратов анилиновым синим позволила отчётливо визуализировать коллагеновые волокна. Сосудистое сплетение достаточно хорошо развито уже в детском возрасте, коллагеновые волокна в нём локализованы тонким слоем в базальной мембране, на которой локализован эпителий, и чётко следуют изгибам ворсинок (рис. 1, а). Иммуногистохимическое выявление коллагена IV типа, который является маркером базальной мембраны [12], показало совершенно такое же распределение: узкая полоска волокон коллагена IV типа визуализирует базальную мембрану, подлежащую поверхностному эпителию (см. рис. 1, б).

При исследовании сосудистого сплетения гистологического материала лиц среднего возраста (40–52 года) было обнаружено, что коллагеновые волокна так же соответствуют расположению базальной мембраны и следуют изгибам ворсинки. Однако, кроме того, отдельные выросты ворсинок были плотно заполнены волокнами разной толщины (рис. 2, а). При этом кровеносные сосуды в данных выростах не определялись. Такую картину наблюдали не во всех, а только в части ворсинок. Для выявленных бессосудистых выростов была характерна особая направленность волокон в различных их участках. В области перехода в ос-

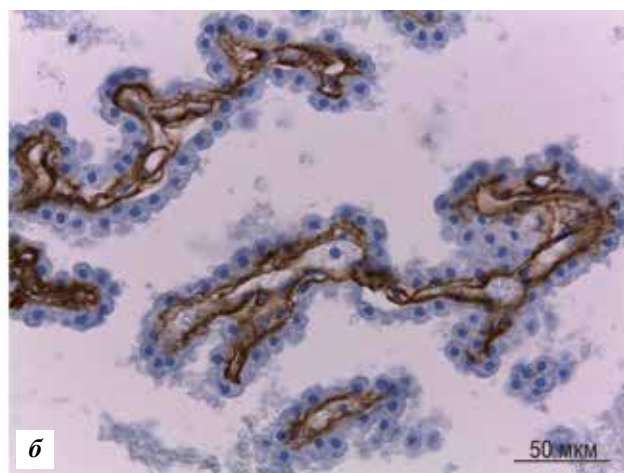
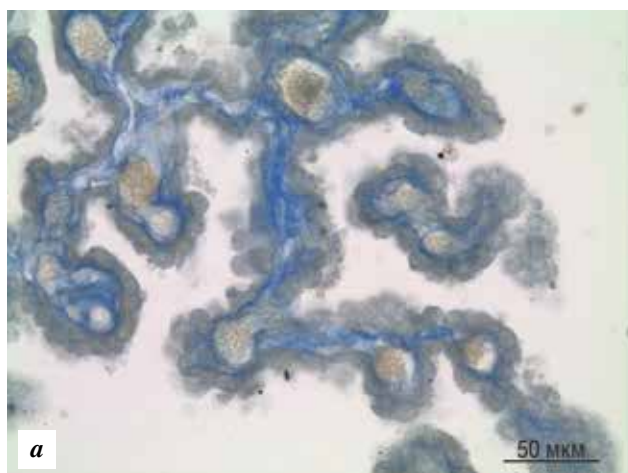


Рис. 1. Микрофотография сосудистого сплетения желудочков головного мозга детей разного возраста: а — коллагеновые волокна (ярко-синий цвет, стрелки), локализованные узкой полоской в базальной мембране под эпителиальным слоем (возраст 7 лет), окраска анилиновым синим; б — коллаген IV типа (коричневый цвет, стрелки) в составе базальной мембраны (возраст 5 лет), иммуногистохимическая окраска на коллаген IV типа, окраска гематоксилином

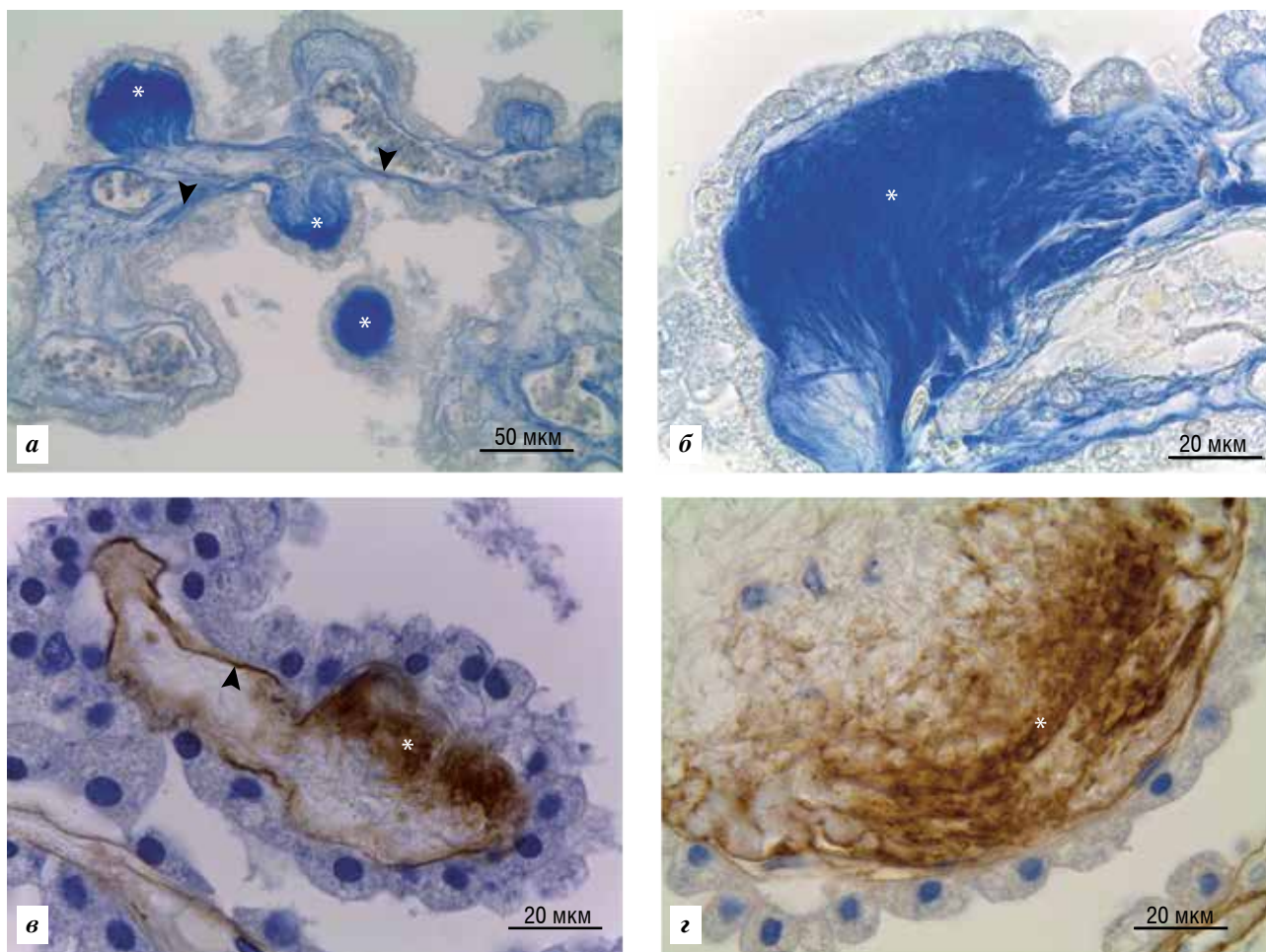


Рис. 2. Микрофотография сосудистого сплетения желудочков головного мозга лиц среднего возраста:
 а — коллагеновые волокна (ярко-синий цвет) в составе базальной мембраны (стрелки) под эпителиальным слоем ворсинки, образующие скопление в строме отдельных ворсинок (возраст 40 лет), окраска анилиновым синим;
 б — коллагеновые волокна в строме ворсинки при большем увеличении (возраст 52 года), окраска анилиновым синим;
 в, з — коллаген IV типа (коричневый цвет), локализованный тонким слоем в базальной мембране (стрелка), образующий скопление в строме ворсинки (возраст 50 лет), иммуногистохимическая окраска на коллаген IV типа, окраска гематоксилином. Звёздочки — скопление коллагеновых волокон

новой ствол сосудистой ворсинки волокна имели направленность внутрь анализируемой структуры, а в глубине и ближе к поверхности наблюдали густое переплетение волокон высокой интенсивности окраски, что свидетельствовало о большой плотности расположения коллагеновых волокон в строме данных структур (см. рис. 2, б).

Иммуногистохимический анализ с помощью антител к коллагену IV типа показал неполное совпадение в распределении коллагеновых волокон, наблюдаемых после окраски анилиновым синим, и коллагена IV типа. Последний располагался тонкой полоской в базальной мембране, но, кроме того, густо наполнял субэпителиальную часть стромы некоторых ворсинок (см. рис. 2, в). Важно отметить, что иммунопозитивные волокна, состоящие из коллагена IV типа, занимали не весь объём ворсинок (см. рис. 2, з). Это свидетельствует, что не все кол-

лагеновые волокна, заполняющие бессосудистые выросты ворсинок, состоят из коллагена IV типа.

Использованная нами окраска препаратов анилиновым синим показала отличную выявляемость коллагеновых волокон и может успешно применяться для их визуализации. Полученные с использованием этого метода данные свидетельствуют, что коллагеновые волокна являются важным структурным элементом сосудистого сплетения. Они формируют субэпителиальную базальную мембрану, являющуюся опорой для поверхностного эпителиального пласта. Такое их расположение, по-видимому, придаёт устойчивость и гибкость структуре сосудистого сплетения. Существенную часть коллагеновых волокон сосудистого сплетения, как показывают наши наблюдения, составляет коллаген IV типа, который известен как основной компонент базальной мембраны [12]. По данным

литературы, коллагеновые волокна сосудистого сплетения образованы разными формами коллагена — I, II, III и IV типа [5, 16, 18], причём роль каждого типа в структуре и функциях сосудистого сплетения слабо исследована.

Как показывают наши результаты, в детском возрасте коллагеновые волокна и коллаген IV типа локализованы узкой полоской в базальной мембране. В среднем возрасте, помимо коллагеновых волокон, в субэпителиальной базальной мембране появляются большие скопления волокон в стромах отдельных ворсинок, причём значительную их часть составляет коллаген IV типа. Окрашенных волокон так много, что они выглядят как одно сплошное окрашенное пятно. Такое скопление соединительнотканых фибриллярных элементов безусловно можно определить как фиброз. Следует заметить, что фиброз ворсинок сосудистого сплетения наблюдали при различных заболеваниях мозга, таких как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, инсульт и так далее [7, 11], однако, помимо того, не менее сильный фиброз отмечен и при нормальном старении [11, 18]. С помощью иммуногистохимии и МРТ было продемонстрировано, что плотность распределения кровеносных сосудов в сосудистом сплетении значительно уменьшается с возрастом за счёт увеличения количества «несосудистого компартмента» [13, 15], что согласуется с нашими наблюдениями.

Полученные нами результаты указывают, что выраженный фиброз ворсинок наблюдается уже в среднем возрасте при отсутствии каких-либо неврологических заболеваний, несмотря на то, что в фибротически изменённых ворсинках не были обнаружены кровеносные сосуды. Это свидетельствует о том, что такие бессосудистые ворсинки не способны исполнять транспортную функцию между кровеносным руслом и желудочковым ликвором, но поскольку фибротическое изменение в среднем возрасте затрагивает не все, а только часть (порядка 15%) ворсинок, предполагаемое ослабление их функции, по-видимому, компенсируется за счёт увеличения объёма [1] и, возможно, повышения активности остальных ворсинок.

Причины и значение аккумуляции коллагеновых волокон в некоторых ворсинках сосудистого сплетения и увеличение их числа с возрастом пока неизвестны, хотя есть предположения [11], что фиброз вызывается воспалением и механическим повреждением стромы ворсинок при образовании отложений кальция (кальцификаты, псаммомные тельца, причина образования которых также не-

известна). Так или иначе, нарушение структуры ворсинки сопровождается её деваскуляризацией и, соответственно, нарушением и прекращением функциональной активности. Если процесс фибротических изменений ворсинок прогрессирует с возрастом, компенсаторные возможности оставшихся ворсинок исчерпываются и функционирование сосудистого сплетения нарушается. Это может стать фактором, ослабляющим адаптационные возможности ЦНС и способствующим развитию нервных и психических заболеваний при старении. Известно, что нарушения функций соединительнотканых элементов характерны для процесса старения [3, 14], и можно предположить, что именно они в первую очередь способствуют развитию возрастной патологии головного мозга.

Заключение

В процессе развития сосудистое сплетение головного мозга человека претерпевает ряд структурных изменений, одним из которых является формирование скоплений коллагеновых волокон соединительной ткани (фиброз). Наше исследование показало, что фиброзирование ворсинок в зрелом возрасте происходит не по диффузному (как можно было бы ожидать, учитывая однородность структуры большей части ворсинок сплетения), а по очаговому типу. Достаточно раннее фиброзирование части ворсинок может способствовать замедлению фильтрационных процессов в сосудистом сплетении. Результаты данного исследования демонстрируют, что обязательным элементом в составе фиброзированной стромы ворсинок сплетения является коллаген IV типа. Поскольку в среднем возрасте, наряду со значительным увеличением коллагеновых волокон в стромах сосудистого сплетения, наблюдается отчетливое усиление иммуногистохимической реакции на коллаген IV типа, можно предположить, что патогенетические механизмы фиброза в стромах сосудистого сплетения включают активацию выработки коллагена IV типа.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бабик Т.М. Морфофункциональная организация соединительной ткани ворсинок сосудистых сплетений головного мозга человека при старении // Морфол. ведом. 2008. № 1–2. С. 11–13.
2. Коржевский Д.Э. Сосудистое сплетение головного мозга и структурная организация гематоликворного барьера у человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. Т. 2, № 1 (7). С. 5–14.
3. Мякишева С.Н., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Рыжак Г.А. Секреторный фенотип хондроцитов, ассоциированный со старением: роль в патогенезе остеоартрита и пер-

- спективы пептидной биорегуляции // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 3. С. 313–323. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.3.004>.
4. Фёдорова Е.А., Григорьев И.П., Сырцова М.А. и др. Выявление морфологических признаков дегрануляции тучных клеток сосудистого сплетения головного мозга человека с использованием различных методов окраски и иммуногистохимии // Морфология. 2018. Т. 153, № 2. С. 70–75.
 5. Юнеман О.А. Морфологическая организация эпифиза и сосудистого сплетения III желудочка головного мозга человека // Морфол. вестн. 2012. № 3. С. 97–100.
 6. Alisch J.S.R., Kiely M., Triebswetter C. et al. Characterization of Age-Related Differences in the Human Choroid Plexus Volume, Microstructural Integrity, and Blood Perfusion Using Multiparameter Magnetic Resonance Imaging // Front. Aging Neurosci. 2021. Vol. 13. P. 734992. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.734992>.
 7. Giao T., Teixeira T., Almeida M.R., Cardoso I. Choroid plexus in Alzheimer's disease — the current state of knowledge // Biomedicine. 2022. Vol. 10, № 2. P. 224. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10020224>.
 8. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. The Choroid Plexus in Healthy and Diseased Brain // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2016. Vol. 75, № 3. P. 198–213. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlv030>.
 9. Kratzer I., Ek J., Stolp H. The molecular anatomy and functions of the choroid plexus in healthy and diseased brain // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2020. Vol. 1862, № 11. P. 183430. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183430>.
 10. Praetorius J., Blazer-Yos B., Damkier H. (Eds.) Role of the Choroid Plexus in Health and Disease. New York: Springer, 2020.
 11. Prineas J.W., Parratt J.D., Kirwan P.D. Fibrosis of the Choroid Plexus Filtration Membrane // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2016. Vol. 75, № 9. P. 855–867. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw061>.
 12. Randles M.J., Humphries M.J., Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease // Matrix Biol. 2017. Vol. 57–58. P. 12–28. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.006>.
 13. Samardzija G.D., Andrejic-Visnjic B.M., Djolai M.A. et al. Age-related changes of choroid plexus morphology, vascularization and epithelial proliferation // Arch. Biol. Sci. 2021. Vol. 73, № 2. P. 197–204. <https://doi.org/10.2298/ABS201210014S>.
 14. Solár P., Zamani A., Kubičková L. et al. Choroid plexus and the blood-cerebrospinal fluid barrier in disease // Fluids Barriers CNS. 2020. Vol. 17, № 1. P. 35. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00196-2>.
 15. Sun Z., Li C., Muccio M. et al. Vascular Aging in the Choroid Plexus: A 7T Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide (USPIO)-MRI Study // J. Magn. Reson. Imaging. 2024. P. 1–12. <https://doi.org/10.1002/jmri.29381>.
 16. Urabe N., Naito I., Saito K. et al. Basement membrane type IV collagen molecules in the choroid plexus, pia mater and capillaries in the mouse brain // Arch. Histol. Cytol. 2002. Vol. 65, № 2. P. 133–143. <https://doi.org/10.1679/aohc.65.133>.
 17. Vandenbroucke R.E. A Hidden Epithelial Barrier in the Brain with a Central Role in Regulating Brain Homeostasis. Implications for Aging // Ann. Amer. Thorac. Soc. 2016. Vol. 13. Suppl. 5. P. S407–S410. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-676AW>.
 18. Williams M.R., Macdonald C.M., Turkheimer F.E. Histological examination of choroid plexus epithelia changes in schizophrenia // Brain Behav. Immunol. 2023. Vol. 111. P. 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.04.016>.
 19. Wakamatsu K., Chiba Y., Murakami R. et al. Immunohistochemical expression of osteopontin and collagens in choroid plexus of human brains // Neuropathology. 2022. Vol. 42, № 2. P. 117–125. <https://doi.org/10.1111/neup.12791>.
 20. Wolburg H., Paulus W. Choroid plexus: biology and pathology // Acta Neuropathol. 2010. Vol. 119, № 1. P. 75–88. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0627-8>.

Поступила в редакцию 05.06.2024

После доработки 05.06.2024

Принята к публикации 20.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 392–396

O.V. Kirik, D.A. Sufieva, E.A. Fedorova, I.P. Grigorev, D.E. Korzhevskii

AGE-RELATED CHANGES IN THE CHOROID PLEXUS OF THE BRAIN INCLUDE FOCAL FIBROSIS OF ITS VILLI

Institute of Experimental Medicine, 12 Akademik Pavlov, St. Petersburg 197022

The choroid plexus of the cerebral ventricles is a highly vascularized villous structure that produces cerebrospinal fluid, forms the blood-cerebrospinal fluid barrier and regulates the exchange of biologically active molecules between blood and cerebrospinal fluid. The purpose of the work was to study the distribution of collagen fibers in the choroid plexus and determine the presence of type IV collagen in their composition. To identify collagen fibers, preparations were stained with aniline blue; the localization of type IV collagen was determined by immunohistochemistry. Collagen fibers in the human choroid plexus were found in a narrow strip of the basement membrane — in all studied samples, regardless of age. A significant portion of collagen fibers includes type IV collagen. At the age of 40–50 years, large accumulations of fibers additionally appear in the stroma of individual villi, a significant part of which is type IV collagen. In such fibrotic villi, blood vessels are not identified. Early fibrosis of part of the villi can result in slowing down filtration processes in the choroid plexus and lead to the development of pathological changes in the brain during aging.

Key words: choroid plexus, collagen fibers, type IV collagen, fibrosis, aniline blue, brain

Ю.Ф. Шевченко^{1, 2}, С.Г. Горелик^{1, 3}, К.И. Прощаев³, К.С. Багдасарян¹,
О.Н. Курганская¹, Я.А. Некрашевич¹, К.Г. Маслов¹, Д.С. Мамонтов⁴

МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ САРКОПИИ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: parkhots2012@yandex.ru; ² Ивнянская центральная районная больница, 309110, Белгородская обл., Ивнянский район, пос. Ивня, ул. Привольная, 1; ³ Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; ⁴ РЖД-Медицина, 195272, Санкт-Петербург, пр. Мечникова, 27

Саркопения — это патологическое состояние, характеризующееся мышечной недостаточностью, ассоциированное с возрастом, при котором снижается мышечная масса и сила и, как следствие, снижается функциональный статус и качество жизни. В статье обсуждаются и представлены жесткость артериальной стенки и индекс отражения сосудистой стенки как маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у женщин пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией, рассмотрено влияние маркеров поражения сердечно-сосудистой системы в развитии саркопии, представлен алгоритм диагностики саркопии для клинической практики.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, индекс отражения, кистевая динамометрия, саркопения, пожилой возраст, старческий возраст, артериальная гипертензия

Сердечно-сосудистая система предстает как один из этапов на множественных путях различных факторов риска, среди которых выступает и старение. Частота сердечно-сосудистых заболеваний возрастает по мере старения человека, тем самым усиливая прогрессирование инволютивных изменений. Так, ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний и гериатрических синдромов, их взаимосвязь на сегодняшний день становится все актуальнее. Выявление и лечение на начальных этапах изменений сосудистой стенки способствуют как улучшению здоровья населения, так и автономности и качества жизни нации. Это снижает зависимость от посторонней помощи, тем самым приводя к уменьшению экономических затрат государства как на лечение сердечно-сосудистых катастроф, так и на уход за пожилым больным [1, 2].

Множество предикторов сердечно-сосудистого риска запускает не только механизмы патогенеза сердечно-сосудистых осложнений через

воздействие на сосудистую стенку, но и механизмы развития гериатрических синдромов. Иначе говоря, маркерами субклинического поражения сосудов предстают показатели жесткостно-эластических свойств сосудистой стенки — жесткость артериальной стенки и индекс отражения [3, 4]. Основными функциями сосудистой стенки являются проведение и демпфирование. Проводящая функция заключается в доставке крови к периферическим тканям, соответствуя их потребностям. Демпфирующая функция, обеспечивающаяся эластическими свойствами артерий, заключается в гашении колебаний давления крови, создаваемого сердцем. Демпфирование обеспечивает передачу относительно стабильного давления крови периферическим тканям [5].

По результатам клинических исследований, увеличение значений жесткости сосудистой стенки и индекса отражения являются ранними маркерами поражения сердечно-сосудистой системы. Так, в некоторых источниках приводятся доказательства связи между жесткостью артериальной стенки, индексом отражения, артериальной гипертензией (АГ), нарушением микроциркуляции и развитием гериатрических синдромов. Этот процесс обусловлен сложными патогенетическими механизмами, заключающимися в повреждении сосудистой стенки не только на фоне старения, но и на фоне длительного повышения АД. Однако, несмотря на известные теоретические предпосылки, данный патогенез недостаточно изучен, что указывает на актуальность проблемы и дает новые возможности при поиске методов диагностики, коррекции и лечения не только АГ, особенно в пожилом и старческом возрасте, но и гериатрического синдрома саркопии [6–8].

Одним из звеньев, влияющих на трансформацию сосудов и изменение жесткостно-эластических свойств артериальной стенки, является индекс жесткости (жесткость сосудистой стенки). Он отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистентным сосудам, таким как аорта и ее ветви. Физиологический смысл индекса жесткости заключается в оценке скорости прохождения пульсовой волны от сердца до участка отражения [9, 10].

Под действием инволютивных изменений и на фоне длительного повышения АД происходит увеличение еще одного показателя жесткостно-эластических свойств сосудистой стенки — индекса отражения, который используют для оценки вклада отраженного компонента в пульсовую волну. Данный показатель несет ответственность за тонус мелких артерий [11].

Так, длительная АГ и старение изменяют жесткостно-эластические свойства сосудистой стенки, а именно повышают такие ее показатели, как жесткость сосудистой стенки и индекс отражения, что приводит к нарушению трофики тканей. Иначе говоря, в результате хронического механического и гипоксического воздействия нарушаются метаболические процессы в тканях, в том числе в мышечных, что ведет в свою очередь к развитию саркопении в результате снижения мышечной массы, силы и функции [12]. Запускается порочный круг: в результате снижения и потери мышечной силы и массы вместе с длительно текущими хроническими заболеваниями, приводящими к уменьшению физической активности пациента, появляется синдром гипомобильности, по результатам которого снижается нагрузка на мышцы, в процессе чего снижается их регенерация, приводящая к развитию саркопении [13–16].

Несмотря на изученность патогенеза АГ, на сегодняшний день недостаточно данных о взаимосвязи показателей жесткостно-эластических свойств сосудистой стенки, прогрессирования АГ и формирования гериатрических синдромов. Также не разработан алгоритм диагностики саркопении с предикторами сердечно-сосудистых заболеваний для клинической практики. На данном этапе развития системы здравоохранения в клинической практике при исследовании мышечной силы у пациентов не определяют степень повышения показателей жесткости сосудистой стенки и индекса отражения, что не позволяет на начальных этапах предупредить и скорректировать развитие гериатрических синдромов.

Цель исследования — изучение артериальной жесткости и индекса отражения сосудистой стенки как маркеров поражения сердечно-сосудистой системы при АГ, так и маркеров развития саркопении; разработка простого и доступного алгоритма диагностики саркопении в амбулаторной практике врача-гериатра.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Ивнянской центральной районной больницы в Курасовском центре общеврачебной практики (Ивня). В исследование были включены 148 женщин 45–89 лет, которые были разделены по возрасту на четыре группы: 1-я ($n=41$) — женщины среднего возраста 45–59 лет с АГ; 2-я ($n=47$) — женщины пожилого возраста 60–74 лет с АГ; 3-я ($n=30$) — женщины старческого возраста 75–89 лет с АГ; 4-я ($n=30$) — контрольная — женщины среднего возраста 45–59 лет без АГ. Рандомизация происходила по календарному возрасту. Данные представлены в табл. 1, 2.

Критерии включения: гипертоническая болезнь I–II стадии, АГ I–II степени, риск 2–3, ХСН 0–II, ФК 0–II. Критерии исключения: ОНМК и инфаркт миокарда в анамнезе, вторичные симптоматические АГ, АГ III стадии, нарушения ритма сердца, ХСН III–IV ФК по NYHA, ФВ <50%, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, онкологические заболевания, ХОБЛ, легочная гипертензия, заболевания костно-мышечного аппарата верхних конечностей.

Пациенткам измеряли рост стоя ростомером медицинским «Рм-1» («Диакомс» № 28682-10, Россия); массу тела измеряли на напольных медицинских весах «ВМЭН-150», «ВМЭН-200» № 16605-15 (Россия) без обуви и верхней одежды; ИМТ вычисляли по формуле: масса тела (кг) ÷ показатель роста в квадрате (m^2). АД измеряли при помощи механического прибора для измерения АД «МТ-10», «МТ-20» № 15788-07 (США) согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ (1999). За 60 мин до измерения АД исключали прием алкоголя, кофеина, курение, физическую нагрузку.

Пульсовое АД (ПАД) рассчитывали по формуле: $ПАД = САД - ДАД$ (мм рт. ст.). ЧСС определяли с помощью медицинского пульсоксиметра «Armed», модель YX300 № 53583-13 (Китай).

Показатели жесткости сосудистой стенки и индекса отражения определяли при помощи осциллометрического метода на основе работы портативного прибора «АнгиоСкан-01П» (Россия), измерение проводили утром натощак, однократно.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

Показатель	1-я группа, n=41	2-я группа, n=47	3-я группа, n=30	4-я группа, n=30
Возраст, лет	51,85±0,65	64,09±0,57	81,07±0,66	47,97±0,79
Рост, см	161,88±0,79	160,53±0,78	160,97±1	160,6±0,96
Масса тела, кг	83,29±2,94	84,64±2,67	73,6±3,05	77,13±2,46
ИМТ, кг/м ²	31,73±1,04	32,84±1,03	28,4±1,19	29,9±0,85

Таблица 2

Показатели гемодинамики у обследованных групп

Показатель	1-я группа, n=41	2-я группа, n=47	3-я группа, n=30	4-я группа, n=30	p
САД, мм рт. ст.	139,39±1,6	141,4±1,05	147,0±1,4	124,03±1,06	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,0000001$
ДАД, мм рт. ст.	84,9±1,09	86,49±0,76	89,8±0,78	76,43±0,86	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,0000001$
ПАД, мм рт. ст.	54,5±0,85	54,9±0,67	58,03±1,6	47,6±1,24	$p_{1-4}<0,0001$
ЧСС, уд/мин	76,3±1,99	76,8±1,69	75,2±2,1	80,7±1,99	–

Таблица 3

Показатели жесткостно-эластических свойств артерий у пациенток среднего возраста с артериальной гипертензией и у лиц среднего возраста без нее

Показатель, %	Пациентки среднего возраста		p ₁₋₂
	без артериальной гипертензии, n=30	с артериальной гипертензией, n=41	
Жесткость сосудов	7,01±0,06	7,57±0,08	0
Индекс отражения	30,41±1,74	36,18±2,12	<0,05

Силу сжатия кистей определяли при помощи кистевого динамометра «Силач» ДМЭР-120 (Россия). Исследование проводили 3 раза на каждой руке; для заключения использовали самый высокий показатель сжатия (в деканьютонах; сила 1 даН соизмерима весу 1 кг).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Excel 2016, где рассчитывали средние величины (M), средние ошибки средних арифметических (m), t-критерий Стьюдента. Вероятность различия принимали статистически значимой по критерию Стьюдента при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате контурного анализа жесткости сосудистой стенки и индекса отражения у 1-й группы женщин среднего возраста с АГ и контрольной группы женщин данного возраста с нормальным уровнем АД были получены статистически значимые различия (табл. 3): среднее значение жесткости артериальной стенки у 1-й группы женщин на 100% выше, чем у контрольной группы ($p_{1-2}=0$); среднее значение индекса отражения у 1-й группы женщин на 16% выше показателей у контрольной группы ($p_{1-2}<0,05$).

При анализе показателей, полученных при помощи осциллометрического метода, было выявлено, что у обследуемых групп женщин с АГ жест-

кость сосудистой стенки и индекс отражения выше, чем у контрольной группы того же возраста с нормальным уровнем АД.

Таким образом, АГ способствует изменению жесткостно-эластических свойств артериальных сосудов, что указывает на значимость определения выраженности индекса отражения и жесткости артериальной стенки для интерпретации функционального состояния организма, его сердечно-сосудистой системы как маркеров поражения сердечно-сосудистой системы.

Сравнительный анализ жесткости сосудистой стенки у пациенток разного возраста показал, что с возрастом у больных АГ данный показатель увеличивается (табл. 4). У женщин старческого возраста с АГ среднее значение жесткости сосудистой стенки на 9% выше, чем у женщин среднего

($p_{1-3} < 0,001$) и пожилого ($p_{2-3} < 0,001$) возраста с АГ.

Индекс отражения продемонстрировал, что сопряженность АГ с изменениями сосудистой стенки способствует ускорению инволютивных процессов и приводит к значимым структурным и функциональным трансформациям мелких артериальных сосудов. Так, у 2-й группы женщин пожилого возраста с АГ среднее значение индекса отражения на 17% выше, чем в 1-й группе женщин ($p_{1-2} < 0,05$).

В результате кистевой динамометрии у обследованных групп женщин выявлены следующие различия в силе сжатия (табл. 5).

Хроническое повышение АД с увеличением инволютивных изменений в артериальном русле приводит к снижению трофики в мышечных тканях, что в свою очередь запускает механизм по уменьшению мышечной силы и развитию саркопении. В ходе кистевой динамометрии у 3-й группы женщин старческого возраста с АГ были выявлены следующие значения: сила сжатия правой рукой (работающей) была на 50% ниже, чем таковая у 1-й группы женщин среднего возраста с АГ, и на 34% ниже, чем у 2-й группы женщин пожилого возраста с АГ ($p_{2-3} < 0,000001$).

Значения левой кисти, где трофические изменения более выражены в результате снижения нагрузки на нее, распределились следующим образом: у 1-й группы женщин сила сжатия была на 24% выше, чем у 2-й группы женщин, и на 60% выше, чем сила сжатия у 3-й группы женщин ($p_{1-3} < 0,000001$).

В результате вышеизложенного формируется патогенез развития порочного круга саркопении с предикторами поражения сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Таким образом, с возрастом у лиц с длительным повышением АД из-за стойкого механического и гипоксического действия высокого АД на артериальную стенку сосудов наблюдается ремоделирование сосудов с изменением жесткостно-эластических свойств артерий, приводящих как к снижению физиологического резерва стареющего организма, так и к увеличению его уязвимости к различным факторам и появлению саркопении, которая в свою очередь влияет на качество жизни.

Как следствие проведенного исследования, разработан простой и доступный в своем использовании в амбулаторной практике алгоритм диагностики саркопении, позволяющий ее проводить не покидая кабинет врача-гериатра (рис. 2).

Заключение

Повреждение сосудистой стенки является одним из этапов патогенеза как сердечно-сосудистого, так и геронтологического континуума. Артериальная гипертензия и саркопения предстают не только в роли самых распространенных заболеваний пожилого человека, но и являются одними из наиболее неблагоприятных заболеваний из-за смертельно опасных осложнений. Ремоделирование сосудов и изменение их структурно-функциональных свойств зачастую появляются до клинических симптомов, поэтому изучение и оценка функций

Таблица 4

Показатели жесткостно-эластических свойств артерий у пациенток с артериальной гипертензией

Показатель, %	1-я группа, n=41	2-я группа, n=47	3-я группа, n=30	p
Жесткость сосудов	7,57±0,08	7,57±0,12	8,29±0,17	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Индекс отражения	36,18±2,12	43,77±2,57	43,4±4,49	$p_{1-2} < 0,05$

Таблица 5

Функциональные показатели кистевой динамометрии у обследованных женщин с артериальной гипертензией

Сила сжатия, даН	1-я группа, n=41	2-я группа, n=47	3-я группа, n=30	p
Правая рука	29,81±0,67	22,45±0,81	14,9±0,93	$p_{1-2} < 0,000001$ $p_{1-3} < 0,000001$ $p_{2-3} < 0,000001$
Левая рука	27,49±0,75	20,79±0,88	11,2±0,9	$p_{1-2} < 0,000001$ $p_{1-3} < 0,000001$ $p_{2-3} < 0,000001$

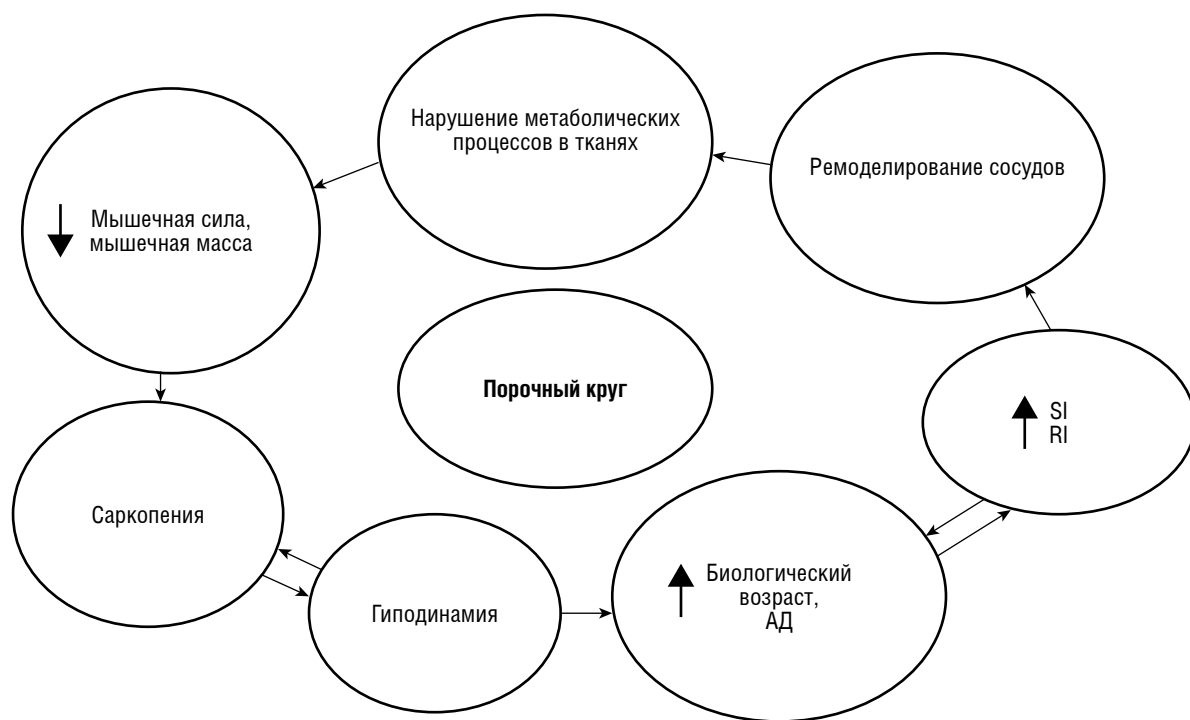


Рис. 1. Порочный круг развития саркопении с предикторами поражения сердечно-сосудистой системы.

Здесь и на рис. 2: SI — жесткость сосудов; RI — индекс отражения

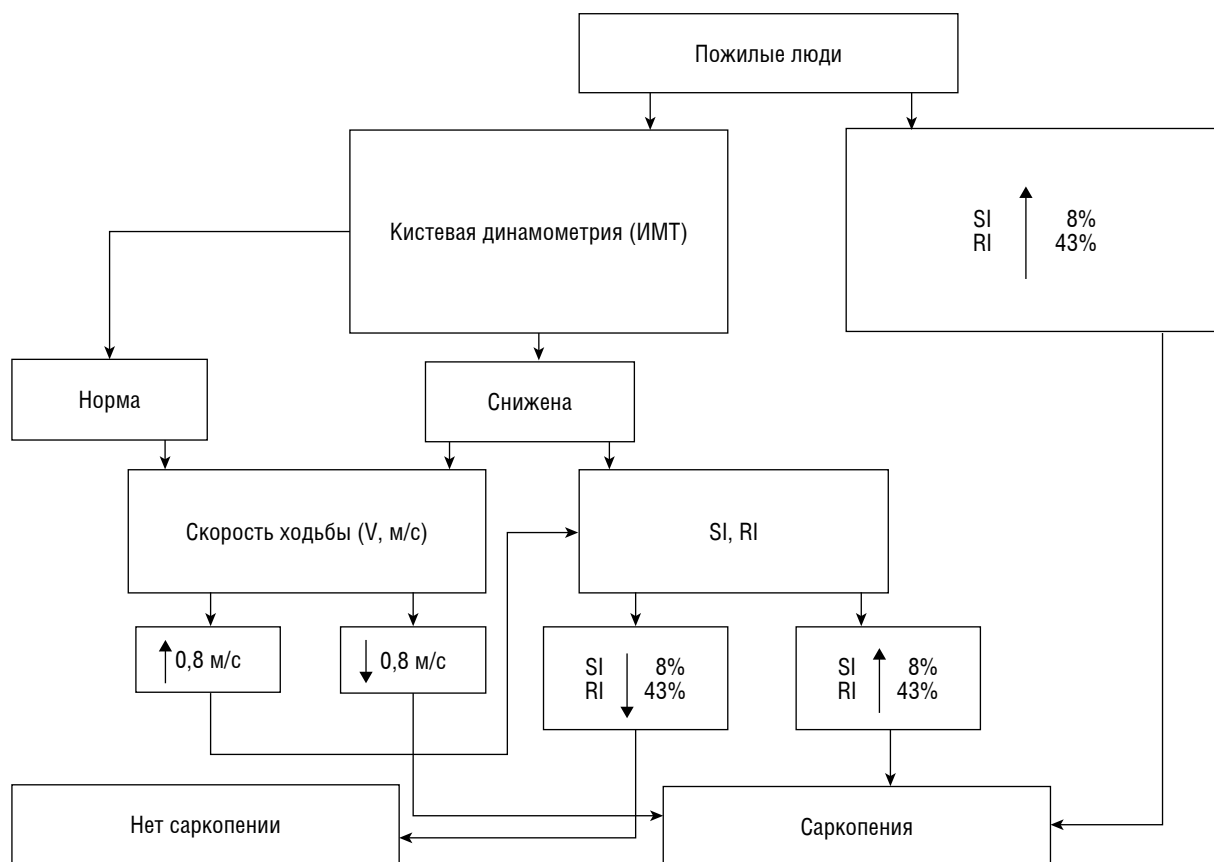


Рис. 2. Алгоритм диагностики саркопении для клинической практики

сосудистой стенки имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

В результате вышеизложенного, жесткость артериальной стенки и индекс отражения рассматриваются не только как ранние предикторы сердечно-сосудистого континуума, но и как маркеры развития саркопении. Данные, выявленные при помощи осциллометрического метода, позволяют диагностировать поражение артерий разного калибра на доклинической стадии, выявить группы пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и оценить его степень, а также выявить пациентов с гериатрическими синдромами, что позволит создать методы профилактики и коррекции в моделировании артериального русла. Таким образом, в результате воздействия на одно из звеньев патогенеза артериальной гипертензии, в процессе произойдет сдвиг звеньев порочного круга развития саркопении, что позволит прервать как его, так и развитие сердечно-сосудистого и геронтологического континуумов.

Полученные результаты следует использовать для диагностики и профилактики саркопении. Поэтому дальнейшее исследование жесткостно-эластических свойств сосудистой стенки — не только как ранних маркеров поражения сердечно-сосудистой системы, но и как маркеров развития саркопении — даст возможность до клинических проявлений заподозрить и предупредить развитие потери массы и силы скелетных мышц. Это в свою очередь ведет к формированию у пожилых больных синдрома гипомобильности, зависимости от посторонней помощи, снижению автономности и, тем самым, качества жизни.

В результате контурного анализа данных, полученных путем осциллометрического метода, установлено повышение жесткости артериальной стенки и индекса отражения, что говорит о повреждении сосудистой стенки у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией.

Жесткость сосудистой стенки и индекс отражения у лиц с артериальной гипертензией превышают соответствующие показатели у лиц с нормальным уровнем АД, доказывая их значение в патогенезе трансформации сосудистой стенки, развитии сердечно-сосудистого и геронтологического континуума.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Шкловский Б.Л. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца — проблема врача и пациента. М.: БИНОМ, 2015. С. 488.
2. Богат С.В., Паулаускас А.В. Саркопения как гериатрический синдром // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2015. № 1. С. 53–57.
3. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 1, № 16. С. 4–15.
4. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласно мнению российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2016. Т. 2, № 15. С. 4–19.
5. Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. и др. Опросник и шкалы в геронтологии и гериатрии // Геронтология. 2010. Т. 1, № 9. С. 20–22.
6. Горелик С.Г., Шевченко Ю.Ф., Малютин Е.С. и др. Патогенетическое значение индекса жесткости и индекса аугментации при артериальной гипертензии в развитии сердечно-сосудистой патологии и гериатрических синдромов у женщин пожилого и старческого возраста // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2021. № 2. С. 27–43.
7. Горшунова Н.К., Шевченко Ю.Ф. Патогенетическое значение маркеров субклинического воспаления и апоптоза при эссенциальной артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 1, № 19. С. 47–52.
8. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики // Фундаментальная и клин. мед. 2019. Т. 4, № 4. С. 105–116.
9. Кадырова Д.А., Сафохонов Ф.Д., Эшонкулова Г.А., Ганиева Ф.С. Особенности течения артериальной гипертензии у женщин среднего и пожилого возраста // Здравоохран. Таджикистана. 2014. Т. 320, № 1. С. 73–76.
10. Миллягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 2, № 16. С. 134–141.
11. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2015. Т. 2, № 12. С. 43–48.
12. Павленко Е.В., Горелик С.Г., Барабанщиков А.А., Карцева Е.В. Полипрагмазия в пожилом и старческом возрасте // В сб.: Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования: Тезисы V Междисциплинарного медицинского форума с междисциплинар. участием. М., 2020. С. 101–102.
13. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // Поликлиника. 2012. Т. 1, № 2. С. 70–74.
14. Рябиков А.Н., Малютин С.К., Иванов С.В. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний // В сб.: XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Материалы симпозиума. М., 2007. С. 15–30.
15. Скрипаль А.В., Бахметьев А.С., Бриленок Н.Б. и др. Индекс отражения пульсовой волны у юных спортсменов // Физика. 2020. Т. 2, № 20. С. 125–133.
16. Шевченко Ю.Ф., Горшунова Н.К. Состояние сосудистой стенки артерий разного калибра у больных артериальной гипертензией при старении // Междисциплинарный студенческий науч. вестн. 2020. Т. 12, № 5. С. 9–13.

Поступила в редакцию 11.06.2024

После доработки 11.06.2024

Принята к публикации 28.06.2024

Yu.F. Shevchenko^{1,2}, S.G. Gorelik^{1,3}, K.I. Praschayeu³, K.S. Bagdasaryan¹,
O.N. Kurganskaya¹, Ya.A. Nekrashevich¹, K.G. Maslov¹, D.S. Mamontov⁴

**MARKERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE AS ADDITIONAL CRITERIA
FOR THE DIAGNOSIS OF SARCOPENIA**

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015,
e-mail: parkhots2012@yandex.ru; ² Ivnya central district hospital, 1 Privolnaya str., Ivnya 309110,
Ivnya district, Belgorod region; ³ Scientific Research Medical Center «Gerontology», office 321,
building 1, 116 Volokolamsk highway, Moscow 125371; ⁴ Clinical Hospital RZD-Medicine,
27 Mechnikova str., St. Petersburg 195272

Sarcopenia is a pathological condition characterized by muscle failure associated with age, in which muscle mass and strength decrease and, as a result, functional status and quality of life decrease. The article discusses and presents the stiffness of the arterial wall and the vascular wall reflection index as markers of damage to the cardiovascular system in elderly and senile women with arterial hypertension; the influence of markers of damage to the cardiovascular system in the development of sarcopenia is considered; an algorithm for the diagnosis of sarcopenia for clinical practice is presented.

Key words: *vascular wall stiffness, reflection index, carpal dynamometry, sarcopenia, old age, senile age, arterial hypertension*

О.А. Осипова^{1, 2}, Ю.А. Лыков¹, Л.В. Васильева³, Е.В. Гостева^{1, 3},
В.В. Андреева^{3, 4}, Р.Н. Шепель², М.С. Литвинов⁵

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ИНФЛАМЕЙДЖИНГА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: osipova@bsu.edu.ru; ² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3; ³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ⁴ ООО Медицинский центр «МедикАсс», 394029, Воронеж, ул. Ленинградская, 55А; ⁵ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, 308012, Белгород, ул. Костюкова, 67

В исследовании проведена оценка выраженности инфламейджинга, ПОЛ, а также состояния антиоксидантной защиты у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в зависимости от перенесенного ишемического инсульта (ИИ). В проспективное когортное исследование были включены 138 пациентов пожилого возраста (средний возраст — 68 ± 4 года), из них 1-я (контрольная) группа — 30 человек, не имевших установленных ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. В основную группу были включены 108 пациентов, из которых 53 [42 (79,2 %) мужчины и 11 (20,8 %) женщины] имели ХОБЛ вне обострения (2-я группа), и 55 [41 (74,5 %) мужчина и 14 (25,5 %) женщины] — ХОБЛ вне обострения, перенесших ИИ (3-я группа). Установлено, что пациенты пожилого возраста с ХОБЛ, перенесшие ИИ, имеют более выраженную дислипидемию, высокий индекс инсулинорезистентности (40,4 %, $p < 0,001$), индексы инфламейджинга NLR (23,2 %, $p < 0,01$), MLR (22,9 %, $p < 0,01$), С-РБ (18,4 %, $p < 0,01$), МСР-1 (25,9 %, $p < 0,01$) по сравнению с группой ХОБЛ. Выявлено усиление процессов ПОЛ — общей окислительной способности (15,9 %, $p < 0,05$), окисленных ЛПНП (18,2 %, $p < 0,01$), МДА (17,4 %, $p < 0,01$) и снижение антиоксидантной системы организма — витамина Е (34,4 %, $p < 0,01$), СОД (21,1 %, $p < 0,01$), при повышении содержания гомоцистеина в плазме крови на 28,3 % ($p < 0,01$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о максимальной выраженности инфламейджинга и дисбаланса про- и антиоксидантов в патогенезе коморбидности ХОБЛ и ИИ у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: пожилой возраст, оксидативный стресс, инфламейджинг, хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ поражает около 10 % населения мира старше 40 лет и растет по мере старения населения,

являясь третьей по значимости причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [12]. Проведенные в последние годы исследования показали, что более 50 % пациентов, госпитализированных по поводу ХОБЛ, имеют высокую распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [5], а у лиц пожилого возраста коморбидность ХОБЛ и ишемического инсульта (ИИ) вызывает все большее беспокойство в связи с серьезностью проблемы.

Гипоксия и дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантной защитой являются главными предикторами развития оксидативного стресса, который играет ключевую роль среди патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХОБЛ. Кроме того, сигаретный дым во многом провоцирует воспалительную реакцию, в которую вовлекаются различные клетки, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, высвобождающие различные медиаторы воспаления [TNF- α , моноцитарный хемотаксический белок-1 (МСР-1), АФК и др.]. Считается, что именно состояние хронического системного воспаления низкой степени выраженности у лиц пожилого возраста (инфламейджинг) способствует развитию коморбидных состояний [1, 4].

Инсульт является ведущей причиной инвалидности, до 30 % выживших после инсульта не восстанавливают полную независимость и, следовательно, нуждаются в посторонней помощи. Наиболее распространенным подтипом является ИИ, на долю которого приходится около 80 % всех инсультов.

Пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск развития ИИ, особенно в течение нескольких недель после обострения, по данным M.L. Portegies и соавт. — примерно в 7 раз [18]. Связь между ХОБЛ и инсультом может в значительной степени зависеть от общих факторов риска, таких как старение и курение, или от связи ХОБЛ с традиционными факторами риска инсульта. В то же время, инфламейджинг и окислительный стресс, связанные с ХОБЛ, могут играть важную роль, способствуя дисфункции сосудов головного мозга [8].

В литературе имеются убедительные данные, демонстрирующие, что системные маркеры окислительного стресса, такие как окисленные ЛПНП, продукты расширенного окисления белков и МДА, повышены у пациентов с ХОБЛ, однако не изучены возраст-ассоциированные изменения при коморбидности с ИИ [9, 11].

Цель работы — оценка выраженности инфламейджинга, ПОЛ, а также состояния антиоксидантной защиты у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в зависимости от перенесенного ИИ.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 138 пациентов пожилого возраста (средний возраст — 68 ± 4 года), находящихся под наблюдением врача-терапевта в амбулаторных условиях и дневном стационаре Городской поликлиники № 18 (Воронеж) в 2021–2023 гг. Из них 1-ю (контрольную) группу составили 30 человек, не имевших установленных ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний из числа пациентов поликлиники, прошедших диспансеризацию и сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. В основную группу были включены 108 пациентов, из которых 53 [42 (79,2%) мужчины и 11 (20,8%) женщин] имели ХОБЛ вне обострения (2-я группа), и 55 [41 (74,5%) мужчина и 14 (25,5%) женщин] — ХОБЛ вне обострения, перенесших ИИ (3-я группа). Критерии включения: пожилой возраст (60–74 года по ВОЗ); ХОБЛ II–III степени бронхообструкции вне обострения в течение года; перенесенный не менее 6 мес назад ИИ легкой степени тяжести без когнитивных нарушений; пациенты, давшие добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст менее 60 лет и более 74 лет, сахарный диабет, печеночная недостаточность, ХБП, онкологическая патология в анамнезе.

Диагноз ХОБЛ и ИИ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [3, 14].

Из 108 пациентов с ХОБЛ II степень бронхообструкции имели 76 (70,4%) человек, III — 32 (29,6%). Индекс курящего человека — 19,2 [14,3; 23,8] пачка-лет. По шкале NIHSS средний балл включенных в исследование пациентов, перенесших ИИ, составил $4,8 \pm 2,4$, что соответствовало легкой степени тяжести.

По стандартной методике в соответствии с рекомендациями производителей определяли уровень глюкозы плазмы натощак, инсулина в сыворотке крови, общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Инфламейджинг оценивали по общему анализу крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и расчетом индексов NLR (соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов) и MLR (моноцитов и лимфоцитов). Методом ИФА («МСР-1-ИФА-БЕСТ», анализатор «АИФР-01», «Униплан», Россия) определяли уровень моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МСР-1) и С-РБ («С-реактивный белок-Ново», «Вектор-Бест», Россия). Оксидативный стресс оценивали с использованием анализатора «АИФР-01» («Униплан», Россия) по следующим показателям: энзиматическим методом определяли общую окислительную способность сыворотки крови (реактивы «Labor Diagnostika Nord GmbH KG», Германия), окисленные ЛПНП (реактивы «Biomedica», Германия), МДА — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием (реактивы «Elabscience», Китай). Изучение антиоксидантной системы проводили с оценкой неферментного антиоксидантного маркера, которым является витамин E, из ферментных антиоксидантов — СОД, Cu/Zn-форма (анализатор «АИФР-01», «Униплан», Россия; «Bender MedSystem», Австрия) и гомоцистеина (анализатор «KLIMA» Италия; реагенты «Dialab», Австрия).

Обработку статистических данных проводили при помощи программного пакета Microsoft Office Excel (2016). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), интерквартильных размахов (QL, QH), непрерывные количественные значения выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена использовали для изучения взаимосвязей показателей. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Метаболический профиль изучаемых групп пациентов представлен в табл. 1.

Таким образом, установлено, что пациенты пожилого возраста с ХОБЛ, перенесшие ИИ, имеют более выраженную дислипидемию по сравнению с пациентами без инсульта по таким показателям, как гипертриглицеридемия (на 22,6%, $p < 0,01$) и снижение уровня ХС ЛПВП (на 15,4%, $p < 0,05$). Пациенты 3-й группы в связи с перенесенным инсультом получают статинотерапию, возможно поэтому статистически значимых различий по показателям ОХС и ХС ЛПНП между 2-й и 3-й группой нами не получено. Кроме того, установлено, что наиболее высокий индекс инсулинорезистентности имели пациенты пожилого возраста с ХОБЛ, перенесшие ИИ (на 40,4%, $p < 0,001$), по сравнению со 2-й группой, в первую очередь за счет гиперинсулинемии (на 48,8%, $p < 0,001$), а не гипергликемии, хотя уровень глюкозы в 3-й группе был статистически значимо выше (на 11,3%, $p < 0,05$).

Оценку инфламейджинга проводили путем оценки лейкоцитарной формулы и биохимических маркеров (С-РБ, МСР-1), а также расчетом индексов NLR и MLR. Максимальный уровень биохимических маркеров инфламейджинга был

отмечен в группе пациентов пожилого возраста при коморбидности ХОБЛ+ИИ — С-РБ 4,9 (2,8; 6) мг/л, что на 18,4% ($p < 0,01$) выше, чем в группе ХОБЛ, — 4 (2,1; 5,4) мг/л, и в 2,3 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Уровень МСР-1 в группе ХОБЛ+ИИ составил 407,3 (332,2; 485,3) пг/мл, что на 25,9% ($p < 0,01$) выше, чем в группе ХОБЛ, — 301,7 (280,8; 352,5) пг/мл, и в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе, — 168,5 (122,6; 212,8), $p < 0,001$.

Результаты лейкоцитарной формулы представлены в табл. 2.

Пациенты группы ХОБЛ+ИИ имели статистически значимо более высокие индексы (*рисунк*): NLR 3,06 (1,86; 5,07) был на 23,2% ($p < 0,01$) выше по сравнению с группой ХОБЛ — 2,35 (1,27; 3,12), и на 43,5% ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, — 1,73 (1,15; 3,77). Индекс MLR также был самым высоким у пациентов с ХОБЛ+ИИ — 0,35 (0,26; 0,48), что на 22,9% ($p < 0,01$) выше, чем в группе ХОБЛ, — 0,27 (0,16; 0,37), и на 45,7% ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, — 0,19 (0,15; 0,25).

Важную роль в патогенезе как ХОБЛ, так и цереброваскулярных заболеваний играет состояние ПОЛ и антиоксидантной системы организма.

Таблица 1

Метаболический профиль пациентов с ХОБЛ в зависимости от перенесенного ишемического инсульта, Ме (QL; QH)

Показатель	1-я группа, n=30 (контрольная)	2-я группа, n=53 (ХОБЛ)	3-я группа, n=55 (ХОБЛ+ИИ)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,6; 5,7)	5,5 (4,5; 6,7)	6,2 (5,7; 6,9) ^{3)*}
Инсулин, мкЕд/мл	7,6 (7,1; 9,8)	8,4 (6,3; 10,4) ^{1)*}	12,5 (11,3; 13,8) ^{5)*}
НОМА-IR, у. е.	1,76 (1,45; 2,48)	2,05 (1,26; 3,09) ^{2)*}	3,44 (2,86; 4,23) ^{5)*}
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,7; 5,7)	6 (5,1; 6,6)	6,4 (5; 7,2)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,4)	1,3 (1; 1,5)	1,1 (0,8; 1,3) ^{3)*}
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,5)	2,5 (2,1; 2,8) ^{1)*}	2,6 (2; 3)
Триглицериды, ммоль/л	1,56 (1,44; 1,80)	1,86 (1,67; 2,06) ^{2)*}	2,28 (1,84; 2,56) ^{4)*}

^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$ — между 1-й и 2-й группой; ^{3)*} $p < 0,05$; ^{4)*} $p < 0,01$; ^{5)*} $p < 0,001$ — между 2-й и 3-й группой.

Таблица 2

Показатели лейкоцитарной формулы у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в зависимости от перенесенного ишемического инсульта, Ме (QL; QH)

Показатель	1-я группа, n=30 (контрольная)	2-я группа, n=53 (ХОБЛ)	3-я группа, n=55 (ХОБЛ+ИИ)
Лейкоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$	6,5 (4,7; 8,2)	7,4 (6,1; 8,6) ^{1)*}	7,6 (6,2; 9,5)
Нейтрофилы, абс., $\bullet 10^9/\text{л}$	3,8 (3; 4,9)	4,7 (3,8; 5,3) ^{2)*}	5,2 (4,1; 6,6) ^{3)*}
Лимфоциты, абс., $\bullet 10^9/\text{л}$	2,2 (1,3; 2,6)	2 (1,7; 3) ^{1)*}	1,7 (1,3; 2,2) ^{3)*}
Моноциты, абс., $\bullet 10^9/\text{л}$	0,42 (0,22; 0,66)	0,54 (0,46; 0,62) ^{2)*}	0,60 (0,57; 0,62) ^{3)*}

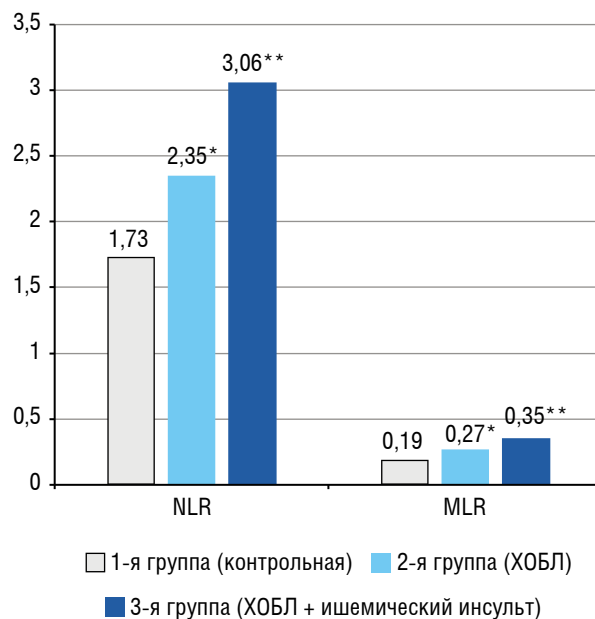
^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$ — между 1-й и 2-й группой; ^{3)*} $p < 0,05$ — между 2-й и 3-й группой.

Нами были изучены степень выраженности оксидативных процессов и антиоксидантных механизмов у пациентов пожилого возраста в зависимости от перенесенного ИИ. Был проведен анализ таких показателей, как общая окислительная способность сыворотки крови, окисленные ЛПНП и МДА. Результаты представлены в табл. 3.

При оценке показателей ПОЛ установлено, что у пациентов при коморбидности ХОБЛ и ИИ уровень общей окислительной способности был на 15,9% ($p<0,05$), окисленных ЛПНП — на 18,2% ($p<0,01$), МДА — на 17,4% ($p<0,01$) выше, чем у пациентов с ХОБЛ. При этом выявлено достоверное снижение показателей антиоксидантной защиты — витамина Е на 34,4% ($p<0,01$), СОД — на 21,1% ($p<0,01$) при повышении содержания гомоцистеина в плазме крови на 28,3% ($p<0,01$).

Исследования показали, что распространенность ИИ у больных ХОБЛ на 20% выше, чем в общей популяции [2]. Известно, что инфламеджинг играет одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и атеросклероза. В то же время, несмотря на многочисленные публикации, свидетельствующие о значимом увеличении уровня МСР-1 при ХОБЛ, в настоящий момент остаются недостаточно изученными вопросы, связанные с ролью МСР-1 при коморбидной патологии у пациентов пожилого возраста.

В работе М.В. Путиной было показано, что у пациентов, имеющих нарушение со стороны дыхательной системы, сочетание низкоинтенсивного системного воспаления и окислительного стресса способно независимо увеличивать риск инсульта. Поэтому пациенты, имеющие коморбидность ХОБЛ и инсульта, требуют дальнейшего изучения [6]. Однако в работе не рассматриваются вопросы возраст-ассоциированных нарушений.



Показатели индексов NLR и MLR в изучаемых группах пациентов; * $p<0,01$ — между 1-й и 2-й группой; ** $p<0,01$ — между 2-й и 3-й группой

В иммунопатогенезе как ХОБЛ, так и ИИ важная роль принадлежит формированию системного воспаления, которое запускает опосредованную цитокинами активацию лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). При этом соотношения нейтрофилов-лимфоцитов (NLR) и моноцитов-лимфоцитов (MLR) стали новыми надежными гематологическими биомаркерами инфламеджинга, которые представляют собой динамический показатель перекрестных взаимодействий и нарушений между врожденным и адаптивным клеточным иммунитетом [10]. Анализ пяти рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что при каждом квартильном увеличении NLR возрастал риск MACE на 9–31% [7], у больных ХОБЛ индекс NLR продемонстрировал значительную

Таблица 3

Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты крови у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в зависимости от перенесенного ишемического инсульта, Ме (QL; QH)

Показатель	1-я группа, n=30 (контрольная)	2-я группа, n=53 (ХОБЛ)	3-я группа, n=55 (ХОБЛ+ИИ)
Общая окислительная способность, мкмоль/л	1,79 (1,71; 1,88)	2,59 (2,36; 2,90) ^{2)*}	3,08 (2,84; 3,22) ^{5)*}
Окисленные ЛПНП, нг/мл	62,3 (53,7; 70,1)	98,5 (87,4; 111,2) ^{2)*}	120,4 (110,6; 127,2) ^{4)*}
МДА, мкмоль/л	2,85 (1,88; 4,37)	4,56 (3,94; 5,98) ^{2)*}	5,52 (4,44; 6,52) ^{4)*}
Витамин Е, Мкг/мл	6,15 (4,06; 7,33)	3,11 (2,82; 3,35) ^{3)*}	2,04 (1,76; 2,47) ^{4)*}
СОД, нг/мл	0,85 (0,76; 0,91)	0,71 (0,57; 0,88) ^{1)*}	0,56 (0,45; 0,68) ^{4)*}
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,2 (10,9; 19,2)	22,8 (18,3; 27,8) ^{2)*}	31,8 (25,7; 37,2) ^{4)*}

^{1)*} $p<0,05$; ^{2)*} $p<0,01$; ^{3)*} $p<0,001$ — между 1-й и 2-й группой; ^{4)*} $p<0,01$; ^{5)*} $p<0,05$ — между 2-й и 3-й группой.

связь со статусом курения, тяжестью заболевания и госпитальной смертностью [16].

В систематическом обзоре Y. Pascual-González и соавт., в который было включено 22 статьи с участием 7 601 пациента с ХОБЛ и 784 здоровых человека контрольной группы, было установлено, что пациенты с ХОБЛ имели значительно более высокие значения NLR [17]. В проведенном нами исследовании наиболее выраженные изменения инфламейджинга установлены у пациентов пожилого возраста, имеющих коморбидную патологию (ХОБЛ и ИИ), по сравнению с пациентами с ХОБЛ — статистически значимое увеличение уровня МСР-1, NLR, MLR.

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что оксидативный стресс играет важную роль в развитии ХОБЛ, учитывая повышенную нагрузку на организм курильщиков оксидантами [8]. В то же время, в проведенных ранее исследованиях показано, что у пациентов с ХОБЛ системные маркеры окислительного стресса, такие как окисленные ЛПНП, МДА, повышены и имеют тенденцию к постепенному увеличению содержания в сыворотке крови [15].

В данном исследовании было подтверждено увеличение общей окислительной способности на 30,9% ($p < 0,01$), окисленных ЛПНП — на 36,8% ($p < 0,01$), МДА — на 37,5% ($p < 0,01$) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, восприимчивость пациентов к ХОБЛ во многом связывают и со снижением антиоксидантной защиты, в частности СОД [13]. Известно, что витамин Е обладает антиоксидантными свойствами и играет защитную роль в профилактике атеросклероза. В то же время, в исследовании I.C. Walda и соавт., включавшем три европейские страны, наблюдали тенденцию к снижению смертности от ХОБЛ при приеме витамина Е у мужчин среднего возраста [19]. В проведенном нами исследовании выявлено снижение уровня СОД на 16,5% ($p < 0,05$) и витамина Е на 49,4% ($p < 0,001$) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой.

Усиление процессов ПОЛ, способствующее развитию эндотелиальной дисфункции и ухудшению микроциркуляции, вносит вклад в нарушение функции сосудов головного мозга. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, возможно, именно системное воспаление и окислительный стресс при ХОБЛ могут независимо увеличивать риск инсульта, непосредственно способствуя дисфункции сосудов головного мозга.

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови положительно связана с сердечно-сосудистым риском, что было статистически значимо установлено в ходе Фремингемского исследования, а также, как было показано в систематическом обзоре A. Zinellu и соавт., повышается при ХОБЛ [20]. В связи с этим, оценка выраженности гипергомоцистеинемии у коморбидных пациентов пожилого возраста представляется весьма актуальной. Уровень гомоцистеина у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ был выше, чем в контрольной группе, на 33,3% ($p < 0,01$), а при коморбидности с ИИ — на 28,3% ($p < 0,01$), чем в группе с ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной роли инфламейджинга (МСР-1, С-РБ, индексы NLR, MLR), а также наиболее выраженном дисбалансе про- и антиоксидантов (окислительной способности сыворотки крови, окисленных ЛПНП, МДА, витамина Е, СОД, гомоцистеина) в патогенезе коморбидности ХОБЛ и ишемического инсульта у лиц пожилого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Васильева Л.В., Гостева Е.В., Суслова Е.Ю. и др. Связь системного воспаления с тяжестью обструктивного апноэ сна у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких // Практич. мед. 2024. Т. 22, № 1. С. 53–57. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-1-53-57>.
2. Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023. Т. 123, № 8–2. С. 5–15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>.
3. Клинические рекомендации: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Утверждены Минздравом РФ 01.09.2021. 2021–2022–2023.
4. Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2023. Т. 22, № 9. С. 69–76. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3705>.
5. Полунина О.С., Уклистая Т.А., Полунина Е.А. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа // Астраханский мед. журн. 2018. Т. 13. Вып. 2. С. 90–96. <https://doi.org/10.17021/2018.13.2.90.96>.
6. Путилина М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт: две стороны одного процесса — хроническое воспаление и окислительный стресс // Эффективная фармакотер. 2022. Т. 18, № 33. С. 30–34. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-33-30-34>.
7. Adamstein N.H., MacFadyen J.G., Rose L.M. et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials // Europ. Heart J. 2021. Vol. 42, № 9. P. 896–903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1034>.

8. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S. et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? // Clin. Sci. (Lond). 2016. Vol. 130, № 13. P. 1039–1050. <https://doi.org/10.1042/CS20160043>.
9. Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process // J. Med. Biochem. 2018. Vol. 37, № 1. P. 46–53. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0035>.
10. Biswas M., Suvarna R., Krishnan S.V. et al. The mechanistic role of neutrophil lymphocyte ratio perturbations in the leading non communicable lifestyle diseases // F1000Research. 2022. Vol. 11. P. 960. <https://doi.org/10.12688/f1000research.123245.1>.
11. Can U., Yerlikaya F.H., Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease // J. chin. Med. Ass. 2015. Vol. 78. P. 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2015.08.004>.
12. Chronic Respiratory Disease Collaborators (Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017): a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. Respir. Med. 2020. Vol. 8, № 6. P. 585–596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3).
13. Dahl M., Bowler R.P., Juul K. et al. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 178. P. 906–912. <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-549OC>.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022. GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMVF.pdf.
15. Kazmierczak M., Ciebiada M., Pekala-Wojciechowska A. et al. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities // Heart Lung Circ. 2015. Vol. 24. P. 817–823. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.019>.
16. Paliogiannis P., Fois A.G., Sotgia S. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives // Europ. Respir. Rev. 2018. Vol. 27, № 147. P. 170113. <https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>.
17. Pascual-González Y., López-Sánchez M., Dorca J., Santos S. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmonary Dis. 2018. Vol. 13. P. 3651–3662. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178068>.
18. Portegies M.L., Lahousse L., Joos G.F. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: The Rotterdam Study // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 193. P. 251–258. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0962OC>.
19. Walda I.C., Tabak C., Smit H. A. et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries // Europ. J. clin. Nutr. 2002. Vol. 56, № 7. P. 638–643. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601370>.
20. Zinellu A., Zinellu E., Pau M.C. et al. A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Exp. Med. 2023. Vol. 23, № 3. P. 751–758. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00833-0>.

Поступила в редакцию 22.06.2024

После доработки 22.06.2024

Принята к публикации 03.07.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 404–409

O.A. Osipova^{1,2}, Yu.A. Lykov¹, L.V. Vasilyeva³, E.V. Gosteva^{1,3},
V.V. Andreeva^{3,4}, R.N. Shepel², M.S. Litvinov⁵

ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMAGING IN ELDERLY PATIENTS WITH COPD WHO HAVE SUFFERED AN ISCHEMIC STROKE

¹ Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015,
e-mail: osipova@bsu.edu.ru; ² National Medical Research Center for Therapy and Preventive
Medicine, 10 p. 3 Petroverigsky Lane, Moscow 101990; ³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical
University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036; ⁴ Limited Liability Company «MedikACC»,
55A Leningradskaya str., Voronezh 394036; ⁵ Belgorod Regional Hospital, 67 Kostyukova str.,
Belgorod 308012

The study assessed the severity of inflamaging, lipid peroxidation, as well as the state of antioxidant protection in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depending on the ischemic stroke (IS). A prospective cohort study included 138 elderly patients (mean age 68±4 years). Of these, the 1st (control) group consisted of 30 people who did not have established COPD and cardiovascular diseases comparable in gender and age to the patients of the main group. The main group included 108 patients, of which 53 people [42 (79,2%) men and 11 (20,8%) women] had COPD outside the exacerbation (2nd group), and 55 people [41 (74,5%) men and 14 (25,5%) women] with COPD outside the exacerbation who underwent IS (3rd group). It was found that elderly patients with COPD who underwent IS have more pronounced dysproteinemia, high insulin resistance index (40,4%, $p<0,001$), NLR (23,2%, $p<0,01$), MLR (22,9%, $p<0,01$), CRP (18,4%, $p<0,01$), MCP-1 (25,9%, $p<0,01$) compared to the COPD group. An increase in the processes of lipid peroxidation was revealed — the total oxidative capacity (15,9%, $p<0,05$), oxidized LDL (18,2%, $p<0,01$), malondialdehyde (17,4%, $p<0,01$) and a decrease in the body's antioxidant system — vitamin E (34,4%, $p<0,01$), superoxide dismutase (21,1%, $p<0,01$), with an increase in the homocysteine content in blood plasma by 28,3% ($p<0,01$). Thus, the data obtained indicate the maximum severity of inflamaging and imbalance of pro- and antioxidants in the pathogenesis of COPD comorbidity and ischemic stroke in the elderly.

Key words: old age, oxidative stress, inflamaging, chronic obstructive pulmonary disease

Ю.И. Белова^{1, 2}, Т.С. Зубарева^{1, 3}, А.С. Панфилова^{1, 3},
А.И. Федорина^{1, 2}, Е.С. Миронова^{1, 3}

ИНФЛАМЕЙДЖИНГ: СИГНАЛЬНАЯ РОЛЬ БЕЛКА p65 ИЗ СЕМЕЙСТВА NF-κB

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, e-mail: molpathol@bk.ru; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Инфламэйджинг — хроническое вялотекущее воспаление, вызванное нарушением регуляции иммунной системы при старении. Этот процесс связан с высоким риском развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как патология сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные расстройства, метаболические нарушения. Транскрипционный фактор NF-κB является одним из основных регуляторов врожденного и адаптивного иммунитета — его активация приводит к экспрессии генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов. Исследование возрастных изменений экспрессии белков из семейства транскрипционных факторов NF-κB расширит представление о механизмах инфламэйджинга, а также откроет перспективы в разработке новых методов противовоспалительной терапии. Количественное определение содержания данной биомолекулы в лимфоцитах и буккальном эпителии может являться методологической основой для скрининга и малоинвазивной диагностики инфламэйджинга.

Ключевые слова: NF-κB, нейроиммуноэндокринология, старение, инфламэйджинг, воспаление, сигнальные молекулы, лимфоциты, буккальный эпителий

За последние полвека традиционное представление о механизмах регуляции процессов жизнедеятельности претерпело значительные изменения. Выявление коммуникационной активности для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами «размыло» границы между тремя классическими регуляторными системами организма — нервной, эндокринной и иммунной. Исследования указывают на то, что разнообразные клетки, принадлежащие к этим интегральным регуляторным системам, синтезируют идентичные сигнальные молекулы, такие как пептидные гормоны, биогенные амины, производные полиненасыщенных жирных кислот, и другие активные биологические вещества — медиаторы межклеточных взаимодействий [2, 12]. Поэтому важной задачей

современной биомедицины становится понимание поликомпонентного и многоуровневого механизма универсальной нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических функций, играющей центральную роль в управлении всеми процессами жизнедеятельности, в том числе и старением [2]. С возрастом уровень воспалительных процессов в организме возрастает, что может привести к развитию различных возраст-ассоциированных заболеваний [7].

Одной из гипотез, объясняющих взаимосвязь воспаления и старения, является концепция «воспалительного старения», или «инфламэйджинга». Согласно этой концепции, вялотекущее асептическое хроническое воспаление, которое развивается во многих органах и тканях стареющего организма, может явиться ключевым фактором ускоренного старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний [8].

Процесс старения сопровождается изменениями в иммунной системе, а именно снижением активности и эффективности иммунных клеток [16]. Это может привести к хроническому воспалению, так как организм уже не способен эффективно бороться с внешними агрессивными факторами. При этом хроническое воспаление, в свою очередь, может ускорять процессы старения, ухудшая состояние тканей и органов. Экспериментальные исследования показывают, что ингибирование воспаления может замедлить процессы старения и улучшить общее состояние организма. Поэтому изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи воспаления и старения, является важным шагом в разработке новых методов профилактики и лечения возрастных заболеваний.

Белки из семейства транскрипционных факторов под общим названием NF-κB являются связующим звеном в механизмах старения и воспаления.

Транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор каппа-би; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) представляет собой универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов, модулирующих иммунный ответ, а также клеточное обновление (баланс между пролиферацией и апоптозом клеток) [20]. Нарушение регуляции NF-κB приводит к развитию воспалительных и аутоиммунных процессов, а также способствует течению вирусных инфекций и прогрессированию опухолей.

Одним из ключевых белков этого семейства является p65 [20]. Известно, что повышенная активация NF-κB может приводить к усилению воспалительных процессов в организме [14]. В условиях инфламейджинга, когда воспаление становится хроническим и не контролируется организмом, NF-κB может стимулировать продолжительное выделение противовоспалительных молекул, что позволяет поддерживать воспаление длительное время. Таким образом, уровень активации NF-κB и его влияние на воспалительные реакции в организме могут играть ключевую роль в развитии инфламейджинга и процессов старения. Понимание молекулярных механизмов взаимодействия NF-κB и инфламейджинга открывает перспективы для разработки новых методов лечения, профилактики старения и возрастных заболеваний на основе регуляции воспалительных процессов.

Среди иммунокомпетентных клеток особое внимание вызывают лимфоциты, которые, кроме непосредственного участия в воспалительных реакциях адаптивного иммунного ответа, способны синтезировать многочисленные сигнальные молекулы межклеточных взаимодействий. Буккальный эпителий (БЭ) представляет интерес как материал для малоинвазивной молекулярной диагностики и динамики таких процессов, как старение, воспаление, межклеточная коммуникация. Параллельное исследование относительного количества белка из семейства транскрипционных факторов NF-κB в неиммунокомпетентных клетках БЭ даст дополнительные сведения об изменениях в молекулярных механизмах различных клеточных процессов. К тому же БЭ обладает большой информативностью, нетравматичностью при проведении забора и доступностью для прижизненной диагностики заболеваний и скрининга.

Цель исследования — определение особенностей количественного содержания белка из семейства транскрипционного фактора NF-κB при естественном старении, сопровождающимся хроническим воспалением (инфламейджингом).

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 57 волонтеров, прошедших диспансеризацию в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии. После прохождения диспансеризации и исключения острого воспаления, волонтеры были поделены на группы в соответствии с Классификацией возраста, принятой ВОЗ. Волонтеры 18–44 лет сформировали молодую группу ($n=17$). Средний возраст волонтеров составил $23,87 (\pm 1,20)$ года, 5 мужчин и 7 женщин. Волонтеры 45–74 лет сформировали возрастную группу ($n=40$), включающую средний и пожилой возраст. Средний возраст волонтеров данной группы составил $62,64 (\pm 1,27)$ года, 16 мужчин и 24 женщины. Исследования проводили в соответствии с протоколом № 90 от 20.07.2022 заседания независимого этического комитета при СПбНИИФ об одобрении выполнения научных исследований и формы информированного согласия участников.

У волонтеров был проведен забор материала — венозной крови и БЭ. Обогащенная лимфоцитарная клеточная фракция получена на градиенте плотности фиколла с удельной плотностью $\rho=1,077$ г/мл в соответствии с протоколом исследования [3]. Исследование уровня белка p65 из семейства транскрипционных факторов NF-κB проводили методом иммуноцитохимии и вестерн-блоттинга по унифицированной методике.

Статистическую обработку проводили в Microsoft Excel с помощью надстройки RealStatistics. Для сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Данные были проверены на однородность дисперсий с помощью критерия Левена, нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе содержания молекулы p65 в лимфоцитах периферической крови у волонтеров молодой и возрастной группы методом иммуноцитохимии выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в количестве белка. Экспрессия p65 в лимфоцитах молодой группы составила $41,55 \pm 1,16\%$, а в возрастной группе она была снижена в 5 раз — $8,03 \pm 1,35\%$. При анализе содержания p65 в лимфоцитах периферической крови у волонтеров разного пола как в молодой, так и возрастной группе

Таблица 1

Экспрессия белка из семейства транскрипционных факторов NF-κB в лимфоцитах у волонтеров разного пола в молодой и возрастной группе, %

Группа	Мужчины	Женщины
Возрастная	8,01	8,29
Молодая	40,4*	42,67*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * уровень значимости $p < 0,05$ при сравнении с группой возрастных волонтеров.

статистически значимых различий в уровне белка не выявлено. Результаты анализа содержания p65 в лимфоцитах периферической крови у волонтеров молодой и возрастной групп методом иммуноцитохимии представлены в табл. 1.

Белки из семейства транскрипционного фактора NF-κB участвуют в молекулярных механизмах как клеточного старения, так и воспаления. Мониторинг изменения количественного содержания этих белков в клетке позволяет судить о наличии хронического воспаления у возрастных групп населения.

Многие исследования показывают, что развитие инфламейджинга сопровождается секрецией клетками множества SASP-факторов [18]. Так, в плазме пожилых людей выявлено повышенное содержание таких провоспалительных молекул, как TNF-α, IL-6, IL-8 и С-РБ (CRP) [9], кроме того, было выявлено 15 цитокинов, изменение уровня которых находится в непосредственной связи с возрастом: CCL11, CCL25, CDSP1, CSF-1, CXCL11, CXCL9, FGF-23, Flt3L, HGF, IL-10RB, MCP-3, MCP-4, MMP-10, OPG, VEGF-A [10]. Многие из этих сигнальных молекул находятся под управлением транскрипционного фактора NF-κB и продуцируются клетками иммунной системы. Изменение экспрессии p65 из семейства NF-κB при старении в иммунокомпетентных клетках может выступить маркером процесса хронического воспаления и повышением риска развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Продemonстрировано, что в Т-клетках пожилых людей индукция NF-κB значительно нарушена из-за снижения протеасомного протеолиза ингибитора IκB [13]. Так, снижение активности протеасом приводит к неспособности полностью расщеплять IκBα у пожилых людей. IκBα является молекулой-ингибитором, связывающей димер p65/p50 и определяющей цитозольную локализацию данных белков семейства NF-κB. Эта неспособность деградировать IκBα может лежать в основе наблюдаемого снижения индукции NF-κB, что в итоге может быть центральной причиной им-

Таблица 2

Экспрессия белка из семейства транскрипционных факторов NF-κB в буккальном эпителии волонтеров разного пола в молодой и возрастной группе, %

Группа	Мужчины	Женщины
Возрастная	89	75,2
Молодая	41,79*	38,6*

мунной дисфункции, сопровождающей старение. В нашем исследовании экспрессия p65 в лимфоцитах возрастных волонтеров была снижена в 5 раз по сравнению с молодой группой.

При анализе методом иммуноцитохимии содержания белка p65 в БЭ у волонтеров молодой и возрастной групп выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$). Экспрессия p65 в БЭ у молодой группы составила $40,23 \pm 4,94\%$, а у возрастной группы — $79,23 \pm 3,53\%$. Результаты анализа методом иммуноцитохимии содержания p65 в БЭ у волонтеров молодой и возрастной групп представлены в табл. 2.

При анализе содержания ядерного белка p65 в БЭ методом вестерн-блоттинга была идентифицирована одна полоса с молекулярной массой ~65 кДа, соответствующая p65. Вестерн-блоттинг подтвердил, что в ходе старения у волонтеров обнаруживается статистически значимое повышение ($p \leq 0,05$) экспрессии p65 в 2,5 раза по сравнению с молодыми волонтерами (рисунк).

Исследования молекулярных показателей у долгожителей свидетельствуют о том, что показатели стабильности хромосом, активности механизмов репарации ДНК и антиоксидантных механизмов защиты у лиц старше 85 лет сопоставимы с аналогичными показателями у молодых людей [4, 15, 17].

В настоящее время определить хроническое воспаление в организме можно с помощью молекулярных воспалительных маркеров. Эти маркеры позволяют не только подтвердить наличие воспаления, но и оценить его активность и прогнозировать развитие связанных заболеваний. Так, концентрация IL-6 в крови обычно низкая (или вообще не обнаруживается) у здоровых людей, в то время как повышенный уровень IL-6 был зарегистрирован у пожилых людей. TNF-α и С-РБ также исследовали многие авторы, и было обнаружено, что их концентрация повышена в пожилом возрасте [5]. Использование же БЭ в качестве материала для неинвазивной дифференциальной диагностики представляет собой важное направление исследований в области биологии и медицины [1, 6, 21].

БЭ, доступный для извлечения путем соскоба с внутренней поверхности щеки, является информативным материалом, который может быть использован для разнообразных исследований рецепторного профиля и сигналинга. Также БЭ постоянно подвергается воздействию микробиоты полости рта и различных факторов окружающей среды, что делает его основным местом активации NF-κB-опосредованной иммунной и воспалительной реакции [19].

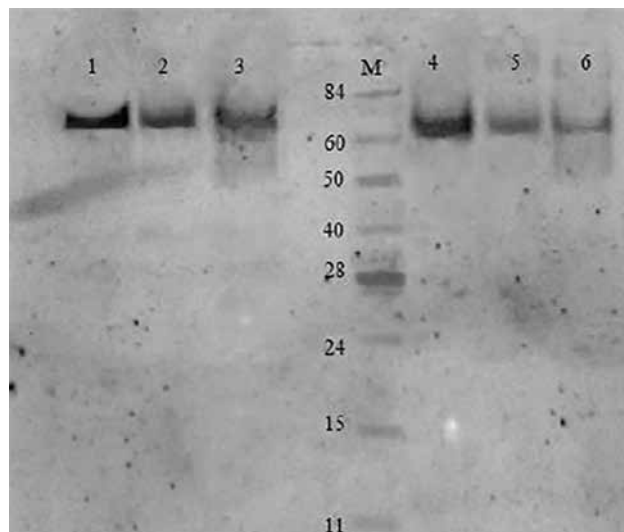
Полученные различия в экспрессии белка p65 в лимфоцитах и БЭ могут быть связаны с дисфункцией иммунных клеток, связанной со старением. Из-за большой нагрузки со стороны антигенов, лимфоциты приобретают фенотип истощения, определяемый сниженной цитотоксичностью и неспособностью продуцировать провоспалительные цитокины [11], что связано с сигнальным путем NF-κB.

Выявленный нами повышенный уровень экспрессии белка из семейства транскрипционных факторов NF-κB в БЭ у возрастных волонтеров может свидетельствовать о наличии хронического воспаления и увеличения риска возраст-ассоциированных заболеваний. Статистически значимые различия экспрессии p65 между молодой и возрастной группой волонтеров позволяют использовать данную биомолекулу как скрининговый маркер инфламейджинга.

Нами не было выявлено статистически значимых отличий в экспрессии p65 как в лимфоцитах, так и в БЭ у волонтеров разного пола молодой и возрастной групп. Но важно учитывать, что отсутствие половых различий в экспрессии белка может быть результатом как биологических особенностей, так и внешних факторов, таких как образ жизни, питание, окружающая среда и др. Поэтому для более точного понимания этого явления требуется проведение дополнительных исследований, включающих корреляционный анализ с другими сигнальными молекулами и учетом факторов, влияющих на возникновение инфламейджинга у мужчин и женщин.

Заключение

Поскольку семейство транскрипционных факторов NF-κB участвует во многих биологических процессах, количественная оценка активности его основной субъединицы — белка p65 в буккальном эпителии у пациентов может помочь в идентификации и мониторинге различных патологических состояний. Например, повышенную активность



Экспрессия белка из семейства транскрипционных факторов NF-κB в буккальном эпителии молодых и возрастных волонтеров. Репрезентативный вестерн-блот.

1, 4 — возрастные волонтеры; 2, 3, 5, 6 — молодые волонтеры;
M — Prestained Protein Ladder

NF-κB наблюдали в клетках при бактериальных и вирусных инфекциях, а также при опухолевом росте.

Таким образом, изменение уровня активности транскрипционного фактора NF-κB может свидетельствовать о наличии и степени выраженности воспалительных или дегенеративных изменений в стареющем организме.

Конфликт интересов отсутствует.

Литературы

1. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы: место и роль в персонализированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // Молекул. мед. 2012. № 5. С. 3–8.
2. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М., 2014.
3. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Клёсов Р.А. и др. Методика выделения лимфоидных клеток (моноклеаров) из цельной крови, полученной от мини-свиньи // Биомедицина. 2020. Т. 16, № 3. С. 54–59.
4. Aiello A., Accardi G., Aprile S. et al. Age and gender-related variations of molecular and phenotypic parameters in a cohort of Sicilian population: from young to centenarians // Aging Dis. 2021. Vol. 12, № 7. P. 1773.
5. Alberro A., Iribarren-Lopez A., Sáenz-Cuesta M. et al. Inflammaging markers characteristic of advanced age show similar levels with frailty and dependency // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 4358.
6. Carbone A., Linkova N., Polyakova V. et al. Melatonin and sirtuins in buccal epithelium: potential biomarkers of aging and age-related pathologies // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21, № 21. P. 8134.
7. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases // Nat. Rev. Endocr. 2018. Vol. 14, № 10. P. 576–590.

8. Fulop T., Larbi A., Pawelec G. et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2021. Vol. 64. P. 1–14.
9. Hammami S., Ghzaiel I., Hammouda S. et al. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in frail Tunisian older adults // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 11. P. e0242152.
10. Larsson A., Carlsson L., Gordh T. et al. The effects of age and gender on plasma levels of 63 cytokines // J. Immunol. Methods. 2015. Vol. 425. P. 58–61.
11. Mogilenko D.A., Shchukina I., Artyomov M.N. Immune ageing at single-cell resolution // Nat. Rev. Immunol. 2022. Vol. 22, № 8. P. 484–498.
12. Pearse A.G. The diffuse endocrine system and the implications of the APUD concept // Int. Surg. 1979. Vol. 64, № 2. P. 5–7.
13. Ponnappan U., Zhong M., Trebilcock G.U. Decreased proteasome-mediated degradation in T cells from the elderly: a role in immune senescence // Cell. Immunol. 1999. Vol. 192, № 2. P. 167–174.
14. Salminen A., Huuskonen J., Ojala J. et al. Activation of innate immunity system during aging: NF-κB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging // Ageing Res. Rev. 2008. Vol. 7, № 2. P. 83–105.
15. Sanchez-Roman I., Ferrando B., Holst C.M. et al. Molecular markers of DNA repair and brain metabolism correlate with cognition in centenarians // Geroscience. 2022. Vol. 44, № 1. P. 103–125.
16. Teissier T., Boulanger E., Cox L.S. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing // Cells. 2022. Vol. 11, № 3. P. 359.
17. Terry D.F., Nolan V.G., Andersen S.L. et al. Association of longer telomeres with better health in centenarians // J. Geront. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci. 2008. Vol. 63, № 8. P. 809–812.
18. Wang B., Han J., Elisseff J.H., Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications // Nat. Rev. molec. Cell Biol. 2024. Vol. 1. P. 1–21.
19. Zhang D., Xu J., Wang Z., Nakatsukasa H. Oral mucosal immunity: homeostasis and inflammation // Front. Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1214926.
20. Zinatizadeh M.R., Schock B., Chalbatani G.M. et al. The Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) signaling in cancer development and immune diseases // Genes Dis. 2021. Vol. 8, № 3. P. 287–297.
21. Zuev V.A., Dyatlova A.S., Lin'kova N.S., Kvetnaya T.V. Expression of Aβ42, τ-protein, p16, p53 in buccal epithelium: prospects for use in the diagnostics of Alzheimer's disease and rate of aging // Bull. exp. biol. Med. 2019. Vol. 166, № 5. P. 676–679.

Поступила в редакцию 30.07.2024

После доработки 30.07.2024

Принята к публикации 02.08.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 410–414

Yu.I. Belova^{1,2}, T.S. Zubareva^{1,3}, A.S. Panfilova^{1,3}, A.I. Fedorina^{1,2}, E.S. Mironova^{1,3}

INFLAMMAGING: THE SIGNALING ROLE OF P65 PROTEIN FROM THE NF-κB FAMILY

¹ Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg 191036, e-mail: molpathol@bk.ru; ² Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo ave., St. Petersburg 197110

Inflamaging is a chronic, low-grade inflammation that occurs due to a disruption in the regulation of the immune system during the aging process. This condition is associated with an increased risk of age-related illnesses, such as cardiovascular disease, neurodegenerative conditions, and metabolic disorders. Transcription factor NF-κB is one of the primary regulators of innate and adaptive immune responses, and its activation leads to the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines that contribute to inflamaging. Understanding the age-related alterations in the levels of proteins from the NF-κB family will help us to better comprehend the mechanisms underlying inflamaging and develop more effective treatments for chronic inflammation. The quantification of this biomolecule in lymphocytes and oral epithelial cells could serve as a basis for a minimally invasive screening test for inflamaging diagnosis.

Key words: NF-κB, neuroimmunoendocrinology, aging, inflamaging, inflammation, signaling molecules, lymphocytes, buccal epithelium

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

МЕДИАННЫЙ ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТОВ В ПРОЕКЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ

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

На популяционном уровне ускоренное старение может проявляться в виде ранней манифестации возраст-ассоциированной патологии. Ранее нами в качестве показателя очередности манифестации различных заболеваний был обоснован возрастной индекс заболеваемости (ВИЗ). В то же время, представляется необходимым объяснить математическую связь между медианным возрастом и ВИЗ. Цель исследования — математическое обоснование применимости ВИЗ как косвенного показателя медианного возраста пациентов. В качестве материалов выступили данные из медицинских учетно-отчетных форм по обращаемости в поликлинику с впервые установленным диагнозом. Проведена оценка медианного возраста с помощью формулы расчета по интервальным рядам. Медианный возраст пациентов, рассчитанный с помощью формулы расчета по интервальным рядам, составил 50,6 года. Составив и преобразовав систему уравнений, получена формула расчета медианного возраста с помощью ВИЗ. Расчет с помощью модифицированной формулы показал аналогичный медианный возраст. Таким образом, продемонстрирована математическая связь между ВИЗ и медианным возрастом пациента. Статистически обоснована состоятельность применения ВИЗ как показателя медианного возраста пациента и, как следствие, возраста манифестации заболевания на популяционном уровне.

Ключевые слова: *возрастной индекс заболеваемости, медианный возраст, возраст манифестации, биохорология*

Старение — процесс, затрагивающий различные системы органов и тканей. Развитие возрастных изменений происходит на молекулярном, генетическом, клеточном, органном и организменном уровнях [8]. На популяционном уровне ускоренное старение может проявляться в виде неблагоприятной восходящей динамики заболеваемости возраст-ассоциированными патологиями, ранней манифестацией болезни. Несмотря на снижение темпов старения по мере увеличения продолжительности жизни населения, в регионах с низкой ожидаемой продолжительности жизни наблюдают обратную картину, что требует изучения территориальных особенностей скорости развития возрастных процессов [7].

Ранее нами в качестве показателя очередности манифестации различных заболеваний был обоснован такой эпидемиологический показатель, как возрастной индекс заболеваемости (ВИЗ) [3]. Данный показатель представляет собой соотношение уровня первичной заболеваемости у лиц старше трудоспособного возраста к аналогичному показателю всего взрослого населения. В указанной работе было продемонстрировано, что ВИЗ позволяет установить не только связь заболевания со старшим возрастом, но и выявить закономерности в очередности манифестации заболеваний на популяционном уровне. В то же время, представляется необходимым объяснить математическую связь между медианным возрастом и ВИЗ.

Цель исследования — математическое обоснование применимости ВИЗ как косвенного показателя медианного возраста пациентов.

Материалы и методы

В качестве материалов выступили данные из медицинской информационной системы, а также из статистических учетно-отчетных форм (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», форма № 30 «Сведения о медицинской организации»). Проводили анализ заболеваемости по одному из наиболее распространенных возраст-ассоциированных заболеваний — I10–I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (артериальная гипертензия, АГ).

Оценку медианного возраста (Me возраст) проводили с помощью формулы расчета по интервальным рядам: Медиана = $l + [(n:2 - cf) : f] \cdot h$, где l — нижний предел медианного интервала; n — число наблюдений; cf — накопленная частота интервала, предшествующего медианному интервалу; f — частота медианного интервала; h — величина медианного интервала.

ВИЗ представляет собой соотношение уровня заболеваемости у лиц старше трудоспособного возраста к аналогичному показателю взрослого населения в целом. Стоит отметить, что в рамках модели, рассмотренной в данной работе, для наглядности и упрощения расчетов в качестве взрослого населения были приняты лица старше 20 лет (20+), а в качестве лиц старше трудоспособного возраста — население старше 60 лет (60+), без учета пола и изменений возрастного порога, связанных с пенсионной реформой.

Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены сгруппированные данные о возрастном составе пациентов с впервые установленным диагнозом. Медианный возраст пациентов составил 51 год. Медианным возрастным интервалом является группа 50–59 лет: полусумма частот составила 270, накопленная сумма частот возрастной группы 40–49 лет меньше данного значения, а группы 60–69 лет, напротив, больше.

В табл. 2 приведены отдельные эпидемиологические показатели (число прикрепленного населения, число пациентов, уровень заболеваемости, возрастной индекс заболеваемости) заболеваемости АГ у лиц разных возрастных групп в 2019 г.

Для визуализации математической связи между медианным возрастом и ВИЗ составили систему уравнений.

Таблица 1

Число пациентов с впервые установленным диагнозом артериальной гипертензии в разрезе возрастных групп (2019 г.)

Возрастная группа, лет	Число пациентов	Накопленная частота
20–29	56	56
30–39	97	153
40–49	109	262
50–59	133	395
60–69	76	471
70–79	41	512
80–89	23	535
90–99	3	538
100–109	2	540
Медианный возраст, лет	51	—

Примечание. Полуторным шрифтом выделен медианный возрастной интервал.

$$\begin{cases} \text{Ме возраст} = l + [(\frac{a}{2} - y) : p] \cdot h \\ \text{ВИЗ} = \frac{Y_i(60+)}{Y_i(20+)} \end{cases},$$

где l — нижний предел медианного интервала 50–59 лет; a — число пациентов старше 20 лет; y — число пациентов младше 50 лет; p — число пациентов 50–59 лет; h — размер интервала; $Y_i(60+)$ — заболеваемость лиц старше 60 лет; $Y_i(20+)$ — заболеваемость лиц старше 20 лет.

Важно отметить, что подобный способ расчета медианы является приблизительным. Так, медианный возраст пациентов, рассчитанный с помощью вышеприведенной формулы, составил 50,6 года (истинная медиана упорядоченного ряда составила 51 год).

Формулу расчета медианного возраста можно преобразовать, заменив некоторые переменные: заменим переменные l , p , h на конкретные значения из табл. 1. Кроме того, формулу расчета ВИЗ также можно преобразовать путем разложения числителя и знаменателя:

$$\begin{cases} \text{Ме возраст} = 50 + [(\frac{a}{2} - y) : 133] \cdot 10 \\ \text{ВИЗ} = \frac{s \cdot A}{S \cdot a} \end{cases},$$

где A — население старше 20 лет; S — население старше 60 лет; s — число пациентов старше 60 лет.

Таким образом, можно заметить, что появились переменные, представленные как в формуле расчета ВИЗ, так и медианного возраста. Выразив число пациентов старше 20 лет (a) с помощью ВИЗ, получаем уравнение для расчета a , что позволяет подставить в формулу медианного возраста в качестве переменной ВИЗ:

$$\begin{cases} \text{Ме возраст} = 50 + [(\frac{\frac{s \cdot A}{S \cdot \text{ВИЗ}}}{2} - y) : 133] \cdot 10 \\ a = \frac{s \cdot A}{S \cdot \text{ВИЗ}} \end{cases}.$$

С помощью прямой подстановки в модифицированное уравнение получаем медианный возраст пациента, составивший 50,6 года, что соответству-

Таблица 2

Отдельные эпидемиологические показатели заболеваемости артериальной гипертензией у лиц разных возрастных групп (2019 г.)

Возрастная группа, лет	Население	Число пациентов	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)
20+	78 361	540	689,1
60+	23 070	145	628,5
Возрастной индекс заболеваемости	—	—	0,912

ет значению, ранее рассчитанному с помощью изначальной формулы.

Уровень заболеваемости по своей сути соответствует частоте возникновения явления (заболевания) в определенной среде (население), причем степень ассоциации явления со средой выражается в вероятности развития данного события [9]. Стоит отметить, что соотношение инцидентности разных возрастных когорт иллюстрирует связь патологии с конкретной возрастной группой. В частности, для гериатрической практики наибольший интерес представляет изучение особенностей манифестации заболевания у лиц старше трудоспособного возраста как основной учетно-статистической группы в отчетных формах [4]. Описанные паттерны продемонстрировали способность ВИЗ косвенно отражать медианный возраст пациента и, как следствие, сроки манифестации заболевания на популяционном уровне. Более того, изменения показателя могут свидетельствовать о метаморфозах возраста манифестации заболевания (например, об «омоложении» заболеваемости).

Заболеваемость относится к ключевым показателям, характеризующим состояние общественного здоровья. Особенности инцидентности учитывают при принятии управленческих решений в системе здравоохранения, а также в научных исследованиях различных медико-биологических дисциплин [2]. Однако у данного эпидемиологического показателя имеются определенные нюансы, которые необходимо учитывать. Так, заболеваемость является статистической величиной, определяемой совокупностью объективных (причинных) и субъективных (качество выявления, диагностики, учета, систематизации и тому подобное) факторов. В то же время, использование стратегий по стандартизации, оценке среднесноголетнего уровня заболеваемости, основанного на многоцентровых исследованиях, способно значительно повысить валидность результатов.

В рамках настоящей работы в качестве модели была рассмотрена первичная заболеваемость (по обращаемости в поликлинику) болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением. Данная патология достаточно детально изучена. Между тем, патогенетические механизмы некоторых болезней, в том числе ассоциированных со старением, остаются дискуссионными [1].

С клинических позиций, раннее развитие возрастных заболеваний тождественно преждевременному старению [10]. Так, с практической точки зрения, ВИЗ в перспективе позволит выработать стратегию скрининга преждевременного

старения, основанную на прицельной ранней диагностике с учетом очередности манифестации на популяционном уровне. Кроме того, следует отметить перспективное и многообещающее направление геронтологии — биохорологию (biohorology) — научное направление, одним из предметов изучения которого являются темпы старения [5]. Рассмотренный показатель — ВИЗ, как косвенный показатель преждевременности развития возрастных заболеваний у населения, может стать одним из инструментов биохорологии. Ведь преждевременное старение организма существенно сокращает продолжительность жизни, что обуславливает высокую медико-социальную и экономическую значимость изучения особенностей сроков манифестации заболеваний у населения. Считается, что разные «часы старения» предсказывают смертность у населения в целом, однако данная проблема остается малоизученной [6].

Заключение

Таким образом, продемонстрирована математическая связь между возрастным индексом заболеваемости, представляющим собой соотношение частотных показателей, и медианным возрастом пациента как ключевой описательной характеристики центральной тенденции выборки. Статистически обоснована состоятельность применения возрастного индекса заболеваемости как показателя медианного возраста пациента и, как следствие, возраста манифестации заболевания на популяционном уровне.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Балыкова Л.А., Самошкина Е.С., Краснополянская А.В. и др. Предикторы развития атеросклероза у детей и подростков с ювенильными артритами // Казанский мед. журн. 2015. № 4. С. 602–609.
2. Линниченко Ю.В., Коновалов О.Е. Моделирование динамики заболеваемости как информационная база управления медицинской помощью населению старше трудоспособного возраста // Менеджер здравоохранения. 2021. № 10. С. 60–67.
3. Сагинбаев У.Р., Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А. и др. Эпидемиологический показатель как ординат в геронтологии // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2023. № 4. С. 581–592.
4. Шляффер С.И. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2014. № 1. С. 16–27.
5. Galkin F., Mamoshina P., Aliper A. et al. Biohorology and biomarkers of aging: Current state-of-the-art, challenges and opportunities // Ageing Res. Rev. 2020. № 60. P. 101050.
6. Gialluisi A., Santoro A., Tirozzi A. et al. Epidemiological and genetic overlap among biological aging clocks: New challenges in biogerontology // Ageing Res. Rev. 2021. № 72. P. 101502.
7. Johnson A.A., English B.W., Shokhirev M.N. et al. Human age reversal: Fact or fiction? // Aging Cell. 2022. № 21 (8). P. 13664.

8. Li Z., Zhang Z., Ren Y. *et al.* Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. 2021. № 22 (2). С. 165–187.

9. Niederdeppe J., Bu Q.L., Borah P. *et al.* Message design strategies to raise public awareness of social determinants

of health and population health disparities // *Milbank Q.* 2008. № 86. P. 481–513.

10. Shafqat S., Arana C.E., Shafqat A. *et al.* The Achilles' heel of cancer survivors: fundamentals of accelerated cellular senescence // *J. clin. Invest.* 2022. № 132 (13). P. 158452.

Поступила в редакцию 08.07.2024

После доработки 08.07.2024

Принята к публикации 17.07.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 415–418

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

MEDIAN AGE OF PATIENTS IN THE PROJECTION OF THE EPIDEMIOLOGICAL INDICATOR

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197119,

e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

At the population level, accelerated aging can manifest itself as an early manifestation of age-associated pathology. Earlier, as an indicator of the order of manifestation of various diseases, we substantiated the age-specific incidence index (ASII), which is the ratio of the primary incidence rate among people over working age to the same indicator for the entire adult population. At the same time, it seems necessary to explain the mathematical relationship between median age and ASII. The purpose of the study: mathematically prove the applicability of the age-specific incidence index as an indirect indicator of the median age of patients. The materials were data from medical reporting forms on the appeal to the clinic with a newly diagnosed. The median age was estimated using the interval series calculation formula. The median age of patients calculated using the interval series calculation formula was 50.6 years. Having compiled and transformed the system of equations, the formula for calculating the median age using ASII was obtained. Calculation with the modified formula showed a similar median age. From a clinical perspective, the early development of age-related diseases is identical to premature aging. In the future, the mathematically proven ASII indicator will make it possible to develop a strategy for screening premature aging, and will also become one of the tools for the promising direction of gerontology — biohorology. Thus, the mathematical relationship between ASII and median age is demonstrated. The validity of the use of ASII as an indicator of the median age of the patient and, as a result, the age of manifestation of the disease at the population level was statistically proven.

Key words: *age-specific incidence index, median age, age of manifestation, biohorology*

А.Н. Лоскутова, И.В. Аверьянова

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ТРЕНДОМ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ МАГАДАНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика»
Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИЦ «Арктика» ДВО РАН), 685000, Магадан,
пр. Карла Маркса, 24, e-mail: arktika.magadan@mail.ru

Были изучены возрастные особенности показателей АД и дисперсионного картирования (индексы «Миокард» и «Ритм»), распространенность их отклонений от нормативных значений в сопоставлении с трендом смертности от болезней системы кровообращения. В исследовании были проанализированы данные 602 мужчин и 776 женщин (всего 1 378 человек), постоянных жителей Магадана, проходивших диспансеризацию в возрасте 17–90 лет в 2016–2019 гг., а также показатели смертности от болезней системы кровообращения в указанный период. Выявлено возраст-ассоциированное увеличение АД с формированием гипертензивной направленности и увеличение отклонений показателей дисперсионных характеристик ЭКГ-сигнала — индексов «Миокард» и «Ритм». Вне зависимости от пола обследуемых, наибольшую частоту изменений дисперсионного картирования ЭКГ наблюдали за счет отклонений в протекании фазы деполяризации предсердий (G1–G2) и гипертрофии желудочков сердца (G9). При этом встречаемость отклонений, отражающих изменения реполяризации миокарда правого и левого желудочков сердца (G5–G6), чаще была выявлена у женщин, чем у мужчин. Анализ совокупных отклонений по группам G3–G4 и G5–G7 свидетельствует о тенденциях формирования ишемии миокарда у мужчин во 2-м зрелом возрасте и смещении данных проявлений у женщин на более поздний период онтогенеза — пожилой возраст. Траектория прироста показателей АД, индексов «Миокард» и «Ритм» свидетельствует о наличии возрастных особенностей, проявляющихся как совокупность отличий от границ норм, формирующих критические периоды: в когорте мужчин — во 2-м периоде зрелого возраста, а у женщин — в пожилом возрасте. Пик смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Магадана отмечается в данные периоды онтогенеза. Полученные результаты указывают на необходимость проведения постоянных профилактических мер у населения для выявления групп риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: жители Северо-Востока России, сердечно-сосудистая система, артериальное давление, дисперсионное картирование ЭКГ, онтогенез, возрастная динамика

Исследования возрастных закономерностей структурных изменений функции сердечно-сосудистой системы приобретают особую значимость в связи с отчетливой тенденцией «старения» населения в большинстве стран мира [14]. Эту структурную динамику чаще всего оценивают по изменениям характеристик ЭКГ у людей с возрастом. Скрининг и ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний имеют решающее значение для выявления случаев высокого риска и разработки профилактических стратегий для минимизации показателей смертности во всем мире [17].

Наряду с оценкой показателей АД, к информативному методу определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы относится метод анализа и визуализации низкоамплитудных дисперсионных характеристик ЭКГ-сигнала — дисперсионное картирование ЭКГ (ДК ЭКГ). Этот метод обеспечивает надежное выявление небольших нарушений процессов деполяризации и реполяризации миокарда сердца, которые зачастую не проявляются при записи традиционной ЭКГ [16]. Показатели ДК ЭКГ служат отражением метаболических нарушений вследствие изменений коронарной микроциркуляции, микрососудистой резистентности и коллатерального кровообращения, которые приводят к динамике электрофизиологических характеристик миокарда [3].

Донозологические изменения связаны с напряжением электрофизиологического состояния мио-

карда, одним из патогенетических механизмов которого является повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [7]. Увеличение централизации и гуморально-метаболических влияний на сердечный ритм может обусловить усиление вариаций микроамплитудных колебаний скоростных характеристик начального фронта деполяризации желудочков, тогда как при выраженном дефиците вагусных резервов наблюдают нарушение процессов деполяризации предсердий [12]. Оценка предтестовой вероятности ИБС выявила, что чем существеннее стеноз коронарных артерий, тем выше индекс микроальтернатий «Миокард» и Т-альтернация миокарда, ниже функциональный резерв миокарда [10].

Жители Севера страдают артериальной гипертензией (АГ) чаще, а в более молодом возрасте она протекает тяжелее, чем в средних широтах. Вероятность развития гипертонической болезни после 10 лет работы на Севере увеличивается в 3 раза. Определено, что наибольшую роль в повышении АД играют холод и специфическая гелиогеомагнитная обстановка [5, 6, 30]. При этом малоизученными остаются сравнительные исследования с учетом пола и возраста с использованием метода ДК ЭКГ [15].

Цель работы — изучение возрастной динамики показателей АД и ДК ЭКГ в различные периоды онтогенеза в сопоставлении с трендом смертности от болезней системы кровообращения.

Материалы и методы

Были проанализированы деперсонифицированные данные скрининг-обследований 1 378 человек 17–90 лет из числа европеоидного населения, постоянных жителей Магадана, проходивших диспансеризацию в Магаданском областном центре медицинской профилактики (Магадан) в 2016–2019 гг. в зимне-весенний период. В выборку были включены лица, подписавшие информационное согласие на обследование и обработку персональных данных.

В соответствии с возрастной периодизацией (1965 г.), мужчины/женщины были сгруппированы по периодам: юношеский возраст (17–21 год/16–20 лет) — 146/150 человек; 1-й период зрелого возраста (22–35 лет/21–35 лет) — 151/151 человек; 2-й период зрелого возраста (36–60 лет/36–55 лет) — 162/230 человек; пожилой возраст (61–74 года/56–74 года) — 119/176 человек; старческий возраст (75–90 лет) — 24/69 человек соответственно; всего 602 мужчины и 776 женщин.

Анализировали показатели офисного АД (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин), регистрацию которых осуществляли с использованием тонометра «A&D Company Ltd» (Япония). Используя единые критерии диагностики для взрослого населения, определяли высокое нормальное АД при величинах САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст., АГ — при САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

Характеристики дисперсионного картирования сердца были получены на приборе «Кардиовизор-06С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», РФ) на основе регистрации и обработки 30-секундной записи ЭКГ в покое в положении сидя. Для контроля тенденций изменения ДК ЭКГ оценивали индекс микроальтернатий миокарда «Миокард»: значения $<15\%$ считаются нормативными, $15–19\%$ — свидетельствуют о пограничных состояниях, 20% и более — о вероятной патологии. Значения индикатора «Ритм» в диапазоне $0–20\%$ свидетельствуют о сбалансированности симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца. При высоком стрессе или выраженной аритмии индикатор будет находиться в диапазоне $>70\%$ [13].

Степень выраженности и локализации электрофизиологических изменений де- и реполяризации миокарда предсердий и желудочков определяли по «Коду детализации», включающего временные интервалы кардиокомплекса PQRS: G1–G2 — деполяризация правого и левого предсердий (Р-зубец); G3–G4 — деполяризация правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ ($\sim 60–90$ мс QRS); G5–G6 — реполяризация ПЖ и ЛЖ (интервал ST–T); G7 — симметрия деполяризации желудочков ($\sim 30–70$ мс QRS); G8 — внутрижелудочковые блокады ($0–90$ мс QRS); G9 — гипертрофия желудочков, показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS ($\sim 0–40$ мс QRS). Цифра 0 в «Коду детализации» означает, что в данной группе дисперсионные изменения находятся в норме. Появление в любой группе G1–G9 цифры, отличной от нуля, свидетельствует о сходстве дисперсионных характеристик данного портрета с определенной патологией (чем больше цифра, тем более выражено отклонение от нормы). Коды S и L являются индикаторами пограничных величин дисперсионных характеристик: состояния, при которых наблюдают начальные изменения в границах нормы (S) или вплотную приближенные к определенной патологической градации (L) [13]. При статистической обработке данных коды S и L принимали за 0, так как изменения микроальтерна-

ций миокарда в группах не достигли сходства с эталонами патологий и не имели числовых значений.

Также были проанализированы показатели смертности от болезней системы кровообращения в 2016–2019 гг., полученные из Магаданского областного медицинского информационно-аналитического центра. Анализ класса болезней системы кровообращения был проведен по блокам: смертельные случаи от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (коды по МКБ-10: 110–114), от цереброваскулярных болезней (коды по МКБ-10: 160–169), от ИБС (коды по МКБ-10: 120–125), с отдельным анализом частоты случаев смерти от инфаркта миокарда (коды по МКБ-10: 121–122). Данные были stratифицированы по полу и возрастной группе.

Статистический анализ данных выполняли в программе Statistica 6 параметрическими и непараметрическими методами анализа: критерий Стьюдента (t), однофакторный дисперсионный анализ (F), критерий Крускала–Уоллиса (H) и Манна–Уитни (U), критерий знаков (Z), критерий χ^2 с поправкой Йетса. Показатели, соответствующие закону нормального распределения, представлены средней и ошибкой средней ($M \pm m$), не соответствующие — медианой (Me) и 5, 25, 75, 95 процентиллями. Критическое значение уровня статистической значимости различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В возрастной динамике у мужчин и женщин отмечали постепенное возрастание показателей

АД вплоть до пожилого возраста (таблица). Для мужчин были характерны значимо более высокие показатели АД в каждой возрастной группе, за исключением представителей старческого периода онтогенеза, тогда как у женщин более высокие величины ЧСС отмечали в юношеском, 1-м зрелом и старческом возрасте.

Необходимо указать на увеличение доли лиц с величинами АД, превышающими нормативные пределы (суммы долей лиц с высоким нормальным АД и АГ), рис. 1. В возрастном аспекте у мужчин встречаемость гипертензивной направленности в работе сердечно-сосудистой системы практически в 2 раза увеличивается с юношеского возраста до 2-го периода зрелого возраста и далее в пожилом возрасте. У женщин наблюдали аналогичную направленность изменений, но только со смещением на один период.

В возрастной динамике также наблюдали направленное увеличение индексов «Миокард» и «Ритм» (см. таблицу). Статистически значимое увеличение индекса «Миокард» определено в группе мужчин во 2-м периоде зрелого возраста, а у женщин — в пожилом возрасте по отношению к предыдущим периодам онтогенеза. При этом индекс «Ритм» имел схожую возрастную динамику у представителей обоих полов со значимым увеличением в группе 2-го зрелого возраста. Распределение доли лиц с нормативными и отклоняющимися значениями индекса «Ритм» в юношеском и 1-м периоде зрелого возраста свидетельствует о преобладании нормативных значений

Показатели АД и дисперсионного картирования ЭКГ у мужчин и женщин Магадана, $M \pm m$

Показатель	Пол	Юношеский возраст, $n=146/150$	Зрелый возраст		Пожилой возраст, $n=119/176$	Старческий возраст, $n=24/69$	Критерий оценки, уровень значимости различий
			1-й период, $n=151/151$	2-й период, $n=162/230$			
САД, мм рт. ст.	М	114,8 $\pm$ 0,97	121,9 $\pm$ 1,28*	132,2 $\pm$ 1,46*	144,2 $\pm$ 2,34*	139,3 $\pm$ 6,65	F=50; $p<0,001$
	Ж	107,2 $\pm$ 1,19**	112,5 $\pm$ 1,07*, **	119,4 $\pm$ 1,22*, **	136,6 $\pm$ 1,68*, **	146,4 $\pm$ 2,37*	F=95; $p<0,001$
ДАД, мм рт. ст.	М	71 $\pm$ 0,80	76,7 $\pm$ 0,85*	83,5 $\pm$ 0,88*	85,1 $\pm$ 1,17	77,4 $\pm$ 2,45*	F=50; $p<0,001$
	Ж	67 $\pm$ 0,70**	70 $\pm$ 0,92*, **	75,8 $\pm$ 0,79*, **	81,7 $\pm$ 0,85*, **	81,8 $\pm$ 1,28	F=52; $p=0,001$
ЧСС, уд/мин	М	72,2 $\pm$ 0,83	71,4 $\pm$ 0,97	72 $\pm$ 0,95	74,5 $\pm$ 1,21	67,5 $\pm$ 2,68*	F=2,3; $p=0,054$
	Ж	77 $\pm$ 0,98**	76,8 $\pm$ 0,88**	73 $\pm$ 0,71*	74 $\pm$ 0,78	73,3 $\pm$ 1,43**	F=3,8; $p=0,004$
Индекс «Миокард», %	М	14 $\pm$ 0,23	15 $\pm$ 0,34	16 $\pm$ 0,54*	18 $\pm$ 0,85	18 $\pm$ 1,65	F=8,1; $p<0,001$
	Ж	16 $\pm$ 0,25**	16 $\pm$ 0,23**	16 $\pm$ 0,41	17 $\pm$ 0,6*	17 $\pm$ 0,79	F=8,1; $p=0,006$
Индекс «Ритм», %	М	22 $\pm$ 1,09	23 $\pm$ 1,56	34 $\pm$ 1,63*	41 $\pm$ 1,82*	43 $\pm$ 3,56	F=28; $p<0,001$
	Ж	23 $\pm$ 1,20	21 $\pm$ 1,33	29 $\pm$ 1,33*, **	37 $\pm$ 1,53*	43 $\pm$ 2,53*	F=27; $p<0,001$

Примечание. М — среднее значение, m — ошибка среднего значения, n — число мужчин/женщин в группе; F — статистика для однофакторного дисперсионного анализа (Anova); * $p<0,05$ по сравнению с предыдущим возрастом; ** $p<0,05$ между одновозрастными группами разного пола.

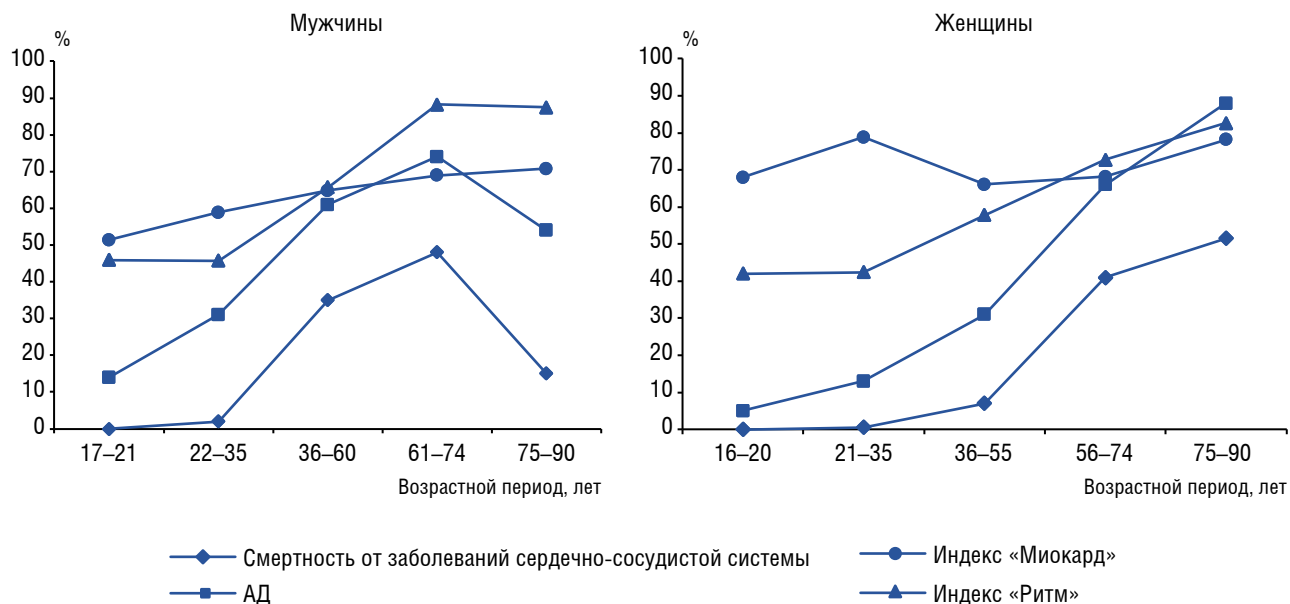


Рис. 1. Доля мужчин и женщин с отклоняющимися значениями АД от нормы (120/80 мм рт. ст.), индексов «Миокард» и «Ритм» в сопоставлении с распространенностью смертности населения Магадана

у мужчин (54,1–54,3%) и женщин (58–57,6%). Во 2-м периоде зрелого возраста, вне зависимости от пола обследуемых, наблюдали значимое увеличение доли лиц с индексом «Ритм» более 20% с последующим повышением частоты их встречаемости к старческому периоду (см. рис. 1). Половые различия наблюдали только в пожилом возрасте, где у женщин преобладали нормативные значения и была меньшая доля лиц с отклоняющимися значениями ($\chi^2=9,4$; $p=0,002$).

Распределение в возрастных группах по индексу «Миокард» свидетельствует, что во всех возрастных периодах преобладают отклоняющиеся значения (см. рис. 1). Среди них случаи патологических проявлений индекса «Миокард» ($\geq 20\%$) у женщин до 2-го периода зрелого возраста находились на уровне 4–4,8%, которые статистически значимо увеличивались в пожилом возрасте до 11,4% ($\chi^2=5,2$; $p=0,022$). Для мужчин характерна минимальная частота встречаемости патологических значений в юношеском и 1-м периоде зрелого возраста (до 1,4%), тогда как во 2-м периоде зрелого возраста отмечали значимое увеличение доли лиц до 9,9% ($\chi^2=9$, $p=0,003$) и дальнейшее их увеличение в пожилом возрасте до 14,3% ($\chi^2=0,9$; $p=0,34$) соответственно.

Оценка выраженности электрофизиологических изменений «Кода детализации» свидетельствует о том, что в общей выборке обследуемых преобладала доля лиц, для которых характерны нормативные и пограничные состояния в начале изменений микроальтернатив в границах нормы (S)

по группе G3–G9 (рис. 2). Изменения микроальтернатив, приближенные к определенной патологической градации (L), имеют статистически значимые отличия по группе G1 с преобладанием частоты встречаемости у 11,7% женщин против 8,3% мужчин ($\chi^2=4$, $p=0,047$), тогда как по группе G2 наблюдали противоположную ситуацию — 20,4% мужчин против 14,2% женщин ($\chi^2=9$, $p=0,003$). Наибольшую локализацию дисперсионных отклонений отмечали по группе G1–G2 у 31,4–37% мужчин и 30,9–34,1% женщин ($\chi^2=4,4$; $p=0,035$; $\chi^2=1,5$; $p=0,22$). По группе G9 встречаемость ненулевых значений определена у 33,2% мужчин и 32,7% женщин ($p=0,89$). По группам G3–G4 и G7 данные случаи соответствовали 10–13%, статистически значимых различий по полу и возрасту в общей выборке не наблюдали. При этом по группе G5–G6 встречаемость отклонений от нулевых значений была больше у женщин — 25,8–20,9%, чем у мужчин — 11,5–9,5% ($\chi^2>15,2$; $p>0,001$).

По характеристикам «Кода детализации» у мужчин установлена возрастная динамика по группам G3–G4, G6–G7 ($H=11-35$, $p=0,027-0,001$), тогда как у женщин — по группам G2, G5, G7–G8 ($H=10-19$, $p=0,029-0,001$). Только у женщин выявлены статистически значимые изменения по группе G5 с юношеского по 2-й зрелый период ($U=9\,231$, $Z=-2,68$, $p=0,008$; $U=14\,423$, $Z=2,58$, $p=0,01$) и по группе G2 между пожилым и старческим возрастом ($U=4\,758$, $Z=-2,63$, $p=0,008$). Гендерные статистически значимые различия установлены по группе G6 в юношеском воз-

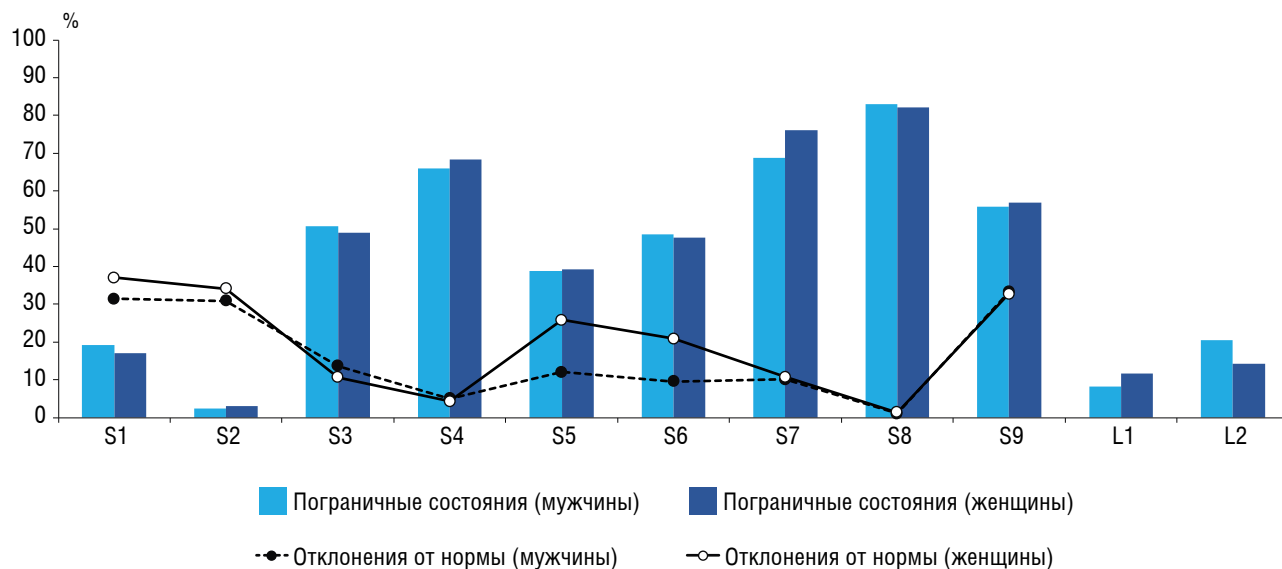


Рис. 2. Пограничные состояния и отклонения от нормы характеристик «Кода детализации» у мужчин и женщин.

S — пограничные состояния, при которых наблюдают начальные изменения в границах нормы; *L* — пограничные состояния, вплотную приближенные к определенной патологической градации. Числовой номер *S* и *L* соответствует характеристикам «Кода детализации» (*G1–G9*)

расте ($U=8994$, $Z=2,57$, $p=0,010$) и 1-м зрелом периоде по $G5–G6$ ($U=8128$, $Z=4,23$, $p>0,001$; $U=9539$, $Z=2,36$, $p=0,018$), рис. 3.

Результаты исследования показывают возраст-ассоциированное увеличение АД вне зависимости от пола обследуемых, что в полной мере согласуется с данными Фремингемского исследования, в котором повышение САД непрерывно начиналось с 30-летнего возраста вплоть до 84 лет и старше, тогда как ДАД возрастает до 60 лет и затем медленно снижается, достигая своего минимума в возрастной группе 85 лет и старше [29]. При этом разнонаправленная динамика приводит к формированию изолированной систолической АГ у большинства представителей старших возрастных групп с высоким АД [25], что также наблюдали в нашем исследовании в группах пожилого и старческого возраста.

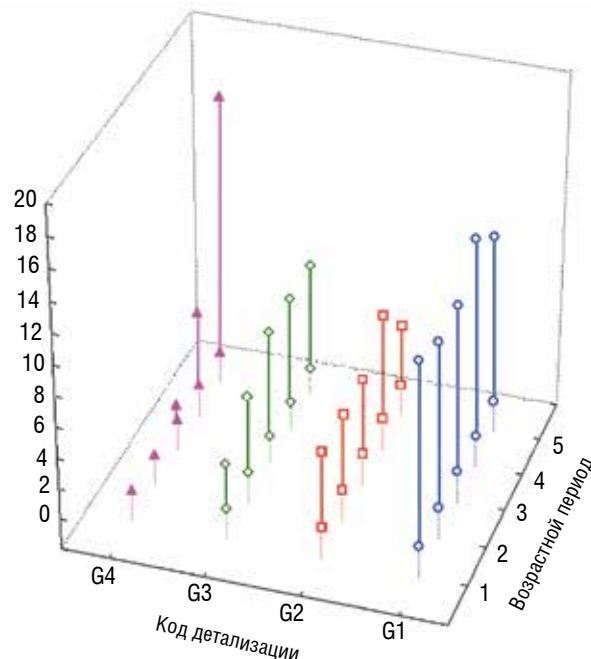
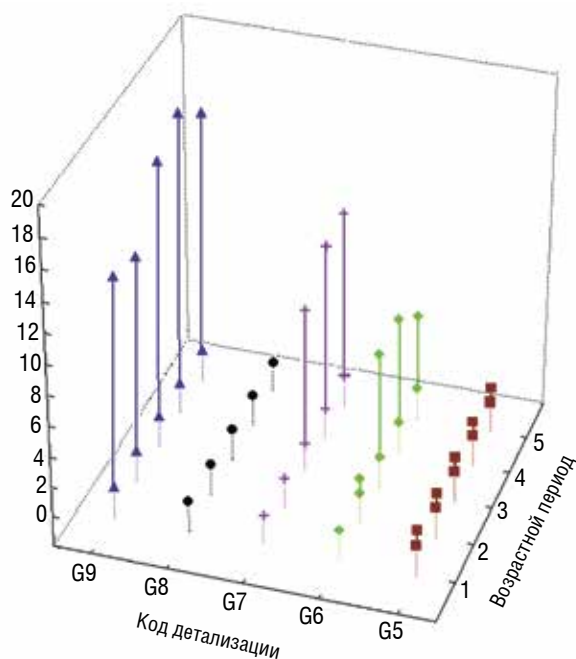
Полученные данные сопоставимы с результатами исследований, в которых указывается на то, что около 70% лиц старше 70 лет имеют повышенное АД, тогда как в популяции 40-летних данное нарушение встречается лишь у 30% [26]. В РФ, по данным исследования ЭССЕ, распространенность АГ в возрастной группе 45–54 лет составила 56,5%, а у лиц 55–64 лет частота АГ уже была равна 72,6% [4]. У жителей Крайнего Севера в 84,7% распространенность АГ является частым сопутствующим заболеванием у лиц пожилого и старческого возраста, а также у долгожителей без установленного диагноза ИБС. При этом у якутов АГ в данных возрастных группах встречалась в 3,5

раза реже, чем у представителей некоренных этносов (русские, украинцы, белорусы) [11].

Возраст-ассоциированные изменения обусловлены снижением эластичности и диаметра просвета артериального дерева и связанные с этим структурные изменения в сердце. Кроме того, мелкие артерии и артериолы становятся менее чувствительными к сосудорасширяющим средствам, таким как оксид азота, что еще больше увеличивает периферическое сопротивление [21]. Полученные данные соотносятся с результатами исследования с участием когорты мужчин-северян пожилого возраста: установлено формирование отличительного паттерна микроциркуляционного звена кровеносной системы, в котором можно выделить превалирование диаметра венозного отдела капилляра над артериальным (на фоне сохранения оптимальных размеров переходного отдела), снижение калибра артериального (–54% от нормы) отдела капиллярной сети, значительное увеличение длины капилляра на фоне возрастания коэффициента ремоделирования с тенденцией к увеличению размера переваскулярной зоны [1].

Исследования А. Harvey и соавт. [21] показали общую возрастную регуляцию ренин-ангиотензинового механизма, что приводит к повышению уровня мощного сосудосуживающего средства ангиотензина II, который повышает АД. В стареющих кровеносных сосудах может наблюдаться различная степень кальцификации. Эти события в совокупности приводят к постепенной потере эластичности и ригидности артерий, что часто отражается повышением

Мужчины



Женщины

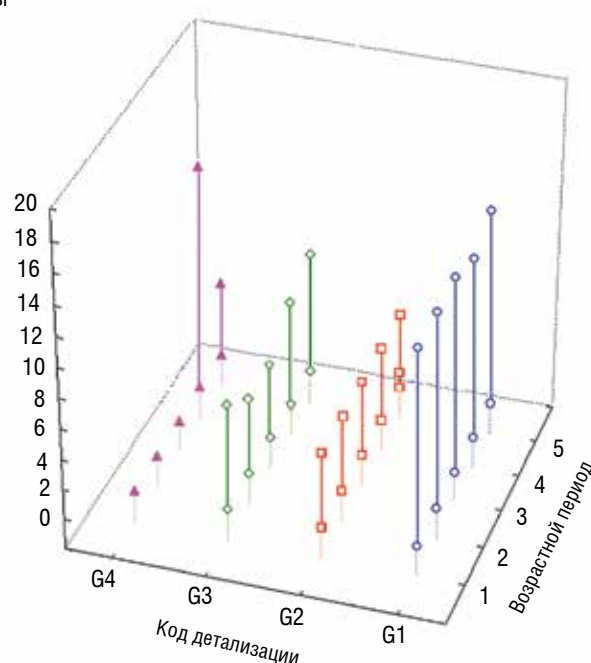
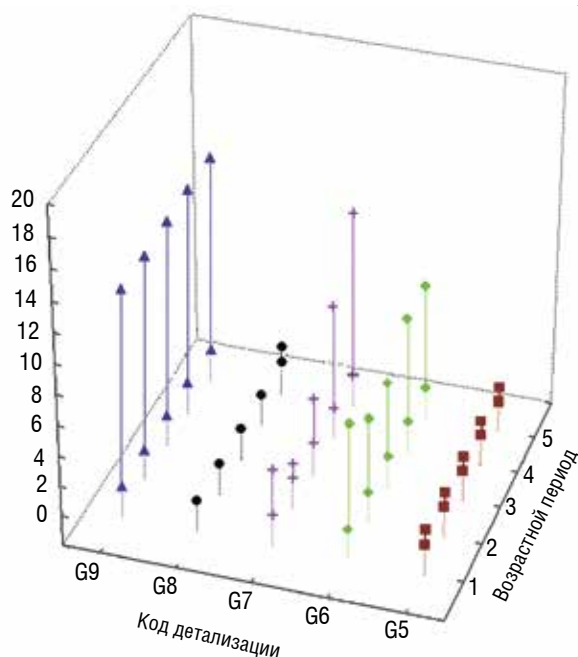


Рис. 3. Диаграмма размаха дисперсионных характеристик, входящих в «Код детализации», у мужчин и женщин, Me (5–95-й процентиля).

Возрастные периоды: 1 — юношеский возраст; 2 — 1-й период зрелого возраста; 3 — 2-й период зрелого возраста; 4 — пожилой возраст; 5 — старческий возраст.

Справа налево: G1–G2 — деполяризация правого и левого предсердия; G3–G4 — деполяризация правого желудочка и ЛЖ; G5–G6 — реполяризация правого желудочка и ЛЖ; G7 — симметрия деполяризации желудочков; G8 — внутрижелудочковые блокады; G9 — гипертрофия желудочков, показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS [9]

кровенного давления [18]. Одной из других причин повышенного вазоконстрикторного тонуса рассматривается возрастное нарушение эндотелиально-зависимой вазодилатации, связанное с возрастом

уровня циркулирующего эндотелина-1 — мощного вазоконстриктора, вовлеченного в нарушение эндотелий-зависимой дилатации по мере увеличения возраста [20]. Также возрастное снижение био-

доступности *NO*, описанное ранее, может способствовать нарушению растяжимости артерий через изменения тонуса гладких мышц [22].

Следует указать на принципиальные межгендерные отличия динамики АД: в группе женщин наблюдали значимое возрастание средних значений в каждом последующем возрастном периоде (исключение — сохранение ДАД в старческом возрасте на уровне, характерном для представительниц пожилого возраста). В популяции мужчин наблюдали аналогичную динамику уровня АД, но в старческом возрасте средние величины, наряду с ЧСС, были значимо ниже относительно величин в пожилом возрасте [24], что, по нашему мнению, является отражением «эффекта физиологии выживших». Это обусловлено различными временными периодами пиков смертности от болезней системы кровообращения, которые в группе мужчин-северян фиксируются в пожилом периоде онтогенеза (48%), а в группе женщин пик смертности от сердечно-сосудистых заболеваний был отмечен через 10 лет и наблюдался в старческом периоде онтогенеза (51,5%).

Другой характеристикой сердечно-сосудистого старения является направленное снижение ЧСС с возрастом, что отмечено и в наших исследованиях, особенно у мужчин старческого возраста относительно предыдущего возрастного периода. Данный вывод согласуется с тем, что с возрастом в сердечной мышце и ее проводящей системе происходят дегенеративные изменения. Функционально наблюдают увеличение времени сокращения и ослабления миокарда и снижение податливости желудочков [23], поэтому в возрасте 40 лет и старше отмечают снижение ЧСС [19, 27], что происходит несмотря на снижение парасимпатической и увеличение симпатической активности ВНС.

Функциональные изменения ВНС во время старения влияют на общее функционирование сердечно-сосудистой системы в силу того факта, что последняя в значительной степени контролируется первой [28]. Полученные ранее результаты свидетельствуют о том, что в возрастном ряду от юношей к группе мужчин-северян пожилого возраста возрастает симпатическое доминирование на фоне значимого снижения парасимпатической активности, несмотря на более низкую ЧСС, механизм снижения которой описан выше [19, 23, 27]. Показано, что измененная функция ВНС, характеризующаяся вегетативным дисбалансом, является одним из предполагаемых механизмов, лежащих в основе повышенного риска неблагоприятных соматических

последствий для здоровья, таких как сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, диабет и инсульт [2]. По нашим данным, динамика увеличения отклоняющихся значений индекса «Ритм» (более 20%) согласуется с трендом смертности магаданского населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Данные изменения в возрастных периодах также сопоставимы с увеличением напряжения механизмов вегетативной регуляции, когда отклоняющиеся значения индекса «Ритм» сочетаются с одновременным понижением вариабельности сердечного ритма.

Сравнительные обследования жителей Севера с учетом пола и возраста с использованием метода ДК ЭКГ в литературе единичны [15]. Полученные нами данные согласуются с результатами обследования условно-здоровых жителей Европейского Севера (Сыктывкар), в котором с возрастом индекс «Ритм» заметно и неуклонно увеличивался у мужчин и женщин. В работе установлена возрастная динамика индекса «Миокард» у мужчин, а также отмечено наличие половых различий в возрастной группе 30–39 лет (у мужчин он был выше, чем у женщин). По нашим данным, половые различия средних значений отмечены в 1-м периоде зрелого возраста [21(22)–35 лет] с противоположной направленностью. Предполагаем, что в возрастной динамике периоды выраженных изменений в регуляции сердечного ритма и микроальтернатив миокарда обусловлены именно региональными особенностями у жителей Севера.

В работе Г.Г. Иванова и соавт. [8] при очень слабой зависимости индекса «Миокард» от возраста и пола у посетителей центров здоровья из 25 регионов РФ находим подтверждение схожих тенденций распространенности доли лиц со значениями нормы и отклонениями индекса в различных возрастных группах. Показано, что доля лиц с нормальными значениями индекса «Миокард» снижается с 55 лет (2-й период зрелого возраста) с постепенным увеличением пограничных и патологических значений — от 35 и 50 лет (в большей степени у мужчин) соответственно. Индекс «Миокард» у пациентов 80 лет и старше увеличивается до 13,3% у женщин и до 16,2% у мужчин (по нашим данным, в старческом возрасте — 10,1 и 16,7% соответственно). Увеличение патологических значений индекса «Миокард» объясняется ростом заболеваемости с возрастом [8], чего не исключаем и в нашем исследовании.

У магаданских жителей чаще всего встречающиеся изменения установлены по группам G1–G2 у мужчин и женщин в каждом изучаемом возраст-

ном периоде, что свидетельствует об отклонениях в протекании фазы деполяризации предсердий. На это указывают значения 75-го перцентиля, которые в среднем по показателям G1–G2 не превышали 6 и 4 у. е. соответственно. Однако разброс значений 95-го перцентиля достигал 13 и 5 у. е., отражая случаи умеренных и выраженных уменьшений потенциалов деполяризации во всех отделах предсердия сердца. Нарушение электрических процессов в предсердиях может быть предиктором возникновения временных или стойких изменений функции ритмообразования и аритмии [13]. Показано, что при выраженном дефиците вагусных резервов наблюдается нарушение процессов деполяризации предсердий, проявляющееся в увеличении показателя G1 [12]. Согласно частоте встречаемости на уровне пограничного формирования патологических изменений микроальтернаций (L), у женщин чаще всего встречаются изменения в формировании электрического потенциала деполяризации в правом предсердии (G1), тогда как у мужчин — в левом (G2). В возрастном аспекте патологические проявления в процессах деполяризации предсердий начинают формироваться уже у 16–17-летних условно-здоровых магаданских школьников [9].

При преобладании нулевых и пограничных значений в возрастных группах, наблюдали случаи умеренных и выраженных изменений микроальтернаций при деполяризации ПЖ и ЛЖ (G3–G4), а также их симметрии деполяризации (G7). Случаи отклонений, отличных от нуля, одновременно по группам G3–G4, G7 могут указывать на патологические признаки ишемии миокарда, а изменения по группе G7 при отсутствии таковых по группе G3–G4 — об отклонениях неишемического генеза, преимущественно кардиомиопатия и миокардит [13]. Согласно 95-му перцентилю, у мужчин во 2-м периоде зрелого возраста по сравнению с предыдущими периодами установлено наибольшая частота встречаемости совокупности групп G3–G4, G7, отражающих комбинированные изменения деполяризации, часто коррелирующие с ишемией. Отметим, что аналогичная комбинация данных групп для женщин характерна в большинстве случаев со смещением к пожилому возрасту.

По группам G5–G6, отражающим изменения реполяризации миокарда ПЖ и ЛЖ, были определены отклонения у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин. При этом ненулевые значения по данным группам определены во всех возрастных группах. Отметим, что аналогичные гендерные особенности отклонений по группе G5–G6 были установлены

в подростковый период развития [9] с последующей тенденцией увеличения числовых значений эталонных патологий до 1-го периода зрелого возраста. Это обусловлено увеличением частоты отклонений в процессах реполяризации ПЖ у женщин с юношеского по 2-й период зрелого возраста. Во 2-м периоде зрелого возраста и последующих возрастных периодах отмечена сопоставимая встречаемость числовых значений эталонных патологий у мужчин и женщин. По данным ДК ЭКГ, вероятная ишемия миокарда может наблюдаться, если одновременно имеются сходства с эталонами патологий реполяризации миокарда желудочков (G5–G6) и выраженные изменения по группе G3–G4 [13]. Поэтому во 2-м периоде зрелого возраста вероятно раннее формирование ишемии миокарда у мужчин, тогда как у женщин наблюдали смещение негативной тенденции на пожилой возраст.

Показатели по группе G8–G9 характеризуют высокоспецифичные дисперсионные изменения, выраженные формы которых соответствуют блокаде и гипертрофии желудочков сердца [13]. Установлена взаимосвязь усиления уровня централизации в регуляции ритма сердца и вариаций микроамплитудных колебаний скоростных характеристик начального фронта деполяризации желудочков (G9) [12]. По данным настоящего исследования, сходства с эталонами патологий, отражающих замедление и/или отставание по фазе от нормы деполяризации в области межжелудочковой перегородки и ЛЖ (G8), были единичными (до 1,5%). Только у женщин установлена возрастная динамика по группе G8, что может свидетельствовать о направленном увеличении отклонений к старческому возрасту. По группе G9, согласно 75-му перцентилю, значения соответствуют 4–5 у. е., указывая на комбинированные изменения асимметрии деполяризации с доминированием в сторону ЛЖ и начальные признаки гипертрофии [13]. Отметим, что случаи с максимально допустимыми значениями по группе G9 (17–21 у. е.) у мужчин проявляются чаще, чем у женщин, — 5,8% против 2,8% соответственно ($\chi^2=6,9$; $p=0,009$). Данные значения характеризуют варианты асимметрии деполяризации желудочков сердца, часто коррелирующие с невыраженной комбинированной гипертрофией. Чем выше показатель по группе G9, тем больше асимметрия возбуждения желудочков в начале деполяризации. Отклонения по группе $G9 \geq 5$ у. е. требуют контроля динамики, так как высока вероятность комбинированного изменения асимметрии деполяризации [13].

Представленное исследование ограничено сведениями о частоте обращения обследуемых к врачам, анамнезе, жалобах и применяемой терапии, в частности лиц, получающих антигипертензивную и антиаритмическую терапию.

Заключение

Таким образом, впервые на территории Магаданской обл. изучены особенности основных показателей функции сердечно-сосудистой системы и характеристик дисперсионного картирования ЭКГ. Установлено возраст-ассоциированное увеличение показателей АД и их отклонений от нормативных диапазонов, где степень встречаемости гипертензивной направленности в работе сердечно-сосудистой системы значительно увеличивается у мужчин во 2-м периоде зрелого возраста, а у женщин увеличивается со смещением к пожилому возрасту. В данные периоды онтогенеза наблюдаются значительные отклонения от нормативных показателей функционального состояния сердечной мышцы, о чем свидетельствуют значения индексов «Миокард» и «Ритм».

Оценка степени выраженности электрофизиологических изменений в миокарде предсердий и желудочков сердца указывает на наибольшее проявление дисперсионных отклонений деполяризации правого и левого предсердий (G1–G2), а также гипертрофии желудочков (G9). У женщин чаще установлена частота встречаемости значений соответствующих локализаций патологических проявлений по группе G1 и их изменений микроальтернатив, приближенных к определенной патологической градации (L), чем у мужчин. При этом к старческому возрасту у женщин увеличивается частота патологических проявлений деполяризации левого предсердия (G2) и отклонений вариабельности сердечного ритма. По сравнению с мужчинами, у женщин чаще наблюдают изменения реполяризации правого желудочка и ЛЖ (G5–G6) с наиболее выраженным проявлением различий в юношеском периоде и 1-м периоде зрелого возраста. Разброс медианных значений совокупных отклонений по группам G3–G4 и G5–G7 свидетельствует о тенденции формирования ишемии миокарда у мужчин во 2-м зрелом возрасте и смещении данных проявлений у женщин на более поздний период онтогенеза — пожилой возраст.

Траектория приростов отклонений по анализируемым показателям свидетельствует о наличии возрастных проявлений совокупности отличий от границ норм в критических периодах — у муж-

чин во 2-м периоде зрелого возраста, а у женщин — в пожилом возрасте. Отмечена сопоставимость увеличения данных показателей по сравнению с нормой с трендом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, пик которой в группе мужчин приходится на 2-й зрелый возраст, тогда как у женщин смещен на более поздний возраст (пожилой период). Не исключаем причину общей направленности проявлений смертности и отклонений функции сердечно-сосудистой системы, которая состоит в том, что мужчины реже обращаются к врачам по сравнению с женщинами.

Для улучшения здоровья населения в рассматриваемых периодах онтогенеза и выявления групп риска необходимо расширение дизайна исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Морфофункциональные перестройки капиллярного кровотока у жителей-северян различных возрастных групп // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 1. С. 29–35. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.1.003>.
2. Аверьянова И.В. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма в популяции жителей-северян юношеского, трудоспособного и пожилого возраста // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 1. С. 36–42. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.1.004>.
3. Александрова С.Г., Азаракиш А.Х., Орквасов М.Ю. и др. Методы анализа микроальтернатив ЭКГ-сигнала // Вестн. РУДН (серия «Медицина»). 2013. № 4. С. 48–51.
4. Барсуков В.Н., Калачикова О.Н. Эволюция демографического и социального конструирования возраста «старости» // Эконом. и соц. перемены: факты, тенденции, прогнозы. 2020. Т. 13, № 1. С. 35–55. <https://doi.org/10.15838/esc.2020.1.67.2>.
5. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодных воздействиях (обзор). Сообщение 1 // Вестн. Северного (Арктического) федерального ун-та (серия «Медико-биологические науки»). 2015. № 1. С. 5–15.
6. Дерновой Б.Ф. Реакция сердца и системной гемодинамики на физическую нагрузку у человека при адаптации к холоду // Экол. человека. 2017. № 2. С. 27–31.
7. Есина Е.Ю., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. и др. Дисперсионное картирование ЭКГ в доклинической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Соврем. технологии в мед. 2020. Т. 12, № 5. С. 87–93. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.10>.
8. Иванов Г.Г., Буланова Н.А., Николаева М.В. и др. Индекс микроальтернатив «Миокард»: влияние пола, возраста и частота нормальных значений при скрининговых обследованиях населения // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 4. С. 589–593. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13111>.
9. Лоскутова А.Н. Возрастные изменения артериального давления и характеристик дисперсионного картирования электрокардиограммы у подростков г. Магадана // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2022. Т. 21, № 7. С. 32–48. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3248>.
10. Масленникова О.М., Ардашев В.Н., Новиков Е.М. и др. Оценка предстесовой вероятности ишемической болезни сердца по данным дисперсионного картирования электрокардиограммы и анализа вариабельности сердечного ритма // Клини. мед. 2022. Т. 100, № 4–5. С. 178–184. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-178-184>.

11. Попова Е., Архипова Н., Попов И. Частота артериальной гипертензии у пожилых больных ИБС на Крайнем Севере // *Врач*. 2017. № 6. С. 68–71.
12. Поскотинова Л.В., Зенченко Т.А., Медведева А.А., Овсянкина М.А. Соотношение показателей variability сердечного ритма и дисперсионного картирования электрокардиограммы у человека в условиях пробы с фиксированным темпом дыхания // *Вестн. РАМН*. 2012. № 7. С. 44–49.
13. Программное обеспечение для скрининговых исследований сердца КардиоВизор-06с (Руководство пользователя). М.: Мед. Комп. системы, 2004. С. 68.
14. Самусев Р.П., Агеева В.А., Зубарева Е.В. и др. Морфологические изменения показателей левого желудочка сердца в возрастном аспекте // *Волгоградский науч.-мед. журн*. 2020. № 1. С. 47–50.
15. Солонин Ю.Г., Марков А.Л., Бойко Е.Р. и др. Особенности показателей дисперсионного картирования электрокардиограммы у практически здоровых жителей Севера // *Проф. мед.* 2013. Т. 16, № 5. С. 48–52.
16. Федорова С.И., Шумский В.И., Пронина В.П. и др. «Дисперсионное картирование» новая технология компьютерного моделирования биогенератора сердца для раннего обнаружения патологии миокарда // *Альманах клин. мед.* 2006. № 2. С. 67.
17. Ahmadi P., Afzalian A., Jalali A. et al. Age and gender differences of basic electrocardiographic values and abnormalities in the general adult population; Tehran Cohort Study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023. Vol. 23 (1). P. 303. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03339-z>.
18. Bolton E., Rajkumar C. The ageing cardiovascular system // *Rev. clin. Geront.* 2011. Vol. 21, № 2. P. 99–109.
19. Christou D.D., Seals D.R. Decreased maximal heart rate with aging is related to reduced β -adrenergic responsiveness but is largely explained by a reduction in intrinsic heart rate // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008. № 105 (1). P. 24–29. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90401.2008>.
20. Donato A.J., Gano L.B., Eskurza I. et al. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297, № 1. P. H425–H432. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00689.2008>.
21. Harvey A., Montezano A., Touyz R. Vascular biology of ageing: Implications in hypertension // *J. molec. Cell. Cardiol.* 2015. Vol. 83: P. 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.011>.
22. Isabelle M., Simonet S., Ragonnet C. et al. Chronic reduction of nitric oxide level in adult spontaneously hypertensive rats induces aortic stiffness similar to old spontaneously hypertensive rats // *J. Vasc. Res.* 2012. Vol. 49, № 4. P. 309–318. <https://doi.org/10.1159/000337470>.
23. Jeelani M., Annapurna P., Veena H.C. Comparison of ECG Changes between Healthy Females of Different Age Groups // *Sch. J. App. Med. Sci.* 2015. № 3 (7B). P. 2537–2539.
24. Janssen I., Bacon E. Effect of current and midlife obesity status on mortality risk in the elderly // *Obesity* (Silver Spring). 2008. Vol. 16, № 11. P. 2504–2509. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.400>.
25. Liu X., Rodriguez C.J., Wang K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States // *J. Amer. Soc. Hypertens.* 2015. Vol. 9, № 3. P. 197–205.
26. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries // *Circulation*. 2016. Vol. 134, № 6. P. 441–450.
27. Sassi R., Cerutti S., Lombardi F. et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace*. 2015. Vol. 17, № 9. P. 1341–1353. <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>.
28. Webb R.C., Inscho E.W. Age-Related Changes in the Cardiovascular System. Hypertension in the Elderly. Chapter 2, 2005. P. 11–21. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-911-0_2.
29. Wright J.D., Hughes J.P., Ostchega Y. et al. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001–2008 // *Nat. Hlth Stat Rep.* 2011. № 35. P. 1–22.
30. Wu J., Hu Z., Han Z. et al. Human physiological responses of exposure to extremely cold environments // *J. Therm. Biol.* 2021. Vol. 98. P. 102933.

Поступила в редакцию 29.03.2024
После доработки 13.06.2024
Принята к публикации 28.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 419–429

A.N. Loskutova, I.V. Averyanova

AGE-ASSOCIATED DYNAMICS IN BLOOD PRESSURE AND DISPERSION MAPPING OF THE ELECTROCARDIOGRAM IN COMPARISON WITH THE INCIDENCE OF MORTALITY FROM CIRCULATION SYSTEM DISEASES IN RESIDENTS OF MAGADAN

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS (SRC «Arktika» FEB RAS),
24 Karl Marx pr., Magadan 685000, e-mail: arktika.magadan@mail.ru

This research assessed blood pressure and dispersion mapping in reliance on age (Myocardium and Rhythm indices), the incidence of their deviations from the standard values in comparison with the tendency in mortality from diseases of the blood circulation system. For this purpose, we studied test results of 602 men and 776 women (total 1 378 people) aged 17–90 years who permanently inhabited Magadan city and underwent medical examination in 2016–2019, and mortality rates from circulatory system diseases during this period were estimated. The research showed a strong link of the increasing age to the growth in the blood pressure variables, with hypertensive focus, and the deviations in the ECG dispersion characteristics of the Myocardium and Rhythm indices tended to grow bigger. Regardless of the subjective gender, the highest frequency of changes in the ECG dispersion mapping was observed owing to disorders in the atrial depolarization phase (G1–G2) and ventricular hypertrophy (G9). The incidence of deviations that showed changes in the repolarization of the myocardium of the right and left ventricles of the heart (G5–G6) proved to be more common

in women than in men. The cumulative deviations in the G3–G4 and G5–G7 groups indicated that men experienced the development of myocardial ischemia in their 2nd middle age while women exhibited these symptoms later, in an older period of their ontogeny. The picture of the raised variables in blood pressure, Myocardium and Rhythm indices demonstrated the presence of gender-related differences from the normal standards which formed critical periods: in the 2nd middle stage of ontogeny in men, and in older age in women. A peak in mortality from cardiovascular failures in residents of Magadan tended to fall on the above periods of ontogeny. Resulting from the study, prevention activities must be given emphasis and further promoted as health state control methods in order to identify risks for the development of cardiovascular diseases in age-related patients.

Key words: *residents of the Russian North-East, cardiovascular system, blood pressure, ECG dispersion mapping, ontogeny, age dynamics*

Н.М. Азарков^{1, 2, 3}, Н.В. Попова², Е.Н. Коровин⁴, М.А. Курзин²

СВЯЗЬ ЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ С ХЕМОКИНАМИ СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: vitalaxen@mail.ru; ² Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова, 392000, Тамбов, Рассказовское шоссе, 1; ³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, пр. Победы, 85; ⁴ Воронежский государственный технический университет, 394006, Воронеж, ул. 20-летия Октября, 84

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наряду с другими возраст-ассоциированными офтальмопатологическими формами, выступает существенной причиной утраты зрительных функций у пожилых людей, но связь экссудативной формы ВМД с хемокинами слёзной жидкости недостаточна изучена. Цель работы — изучение связи экссудативной формы ВМД с хемокинами слёзной жидкости у пожилых пациентов. Было изучено содержание хемокинов в слёзной жидкости у 92 пациентов 60–74 лет (184 глаза) с экссудативной формой ВМД и у 84 пациентов 60–74 лет (168 глаз) без офтальмопатологии на сертифицированном приборе «MAGRIX» (США) для иммуноанализа с технологией Lumiplex на платформе xMAX. Диагностику ВМД выполняли по результатам комплексного офтальмологического обследования и в соответствии с критериями классификации «Исследование возрастных заболеваний глаз» (Age-Related Eye Disease Study). При обработке полученных данных использовали регрессионный анализ и программу Statistica 10.0. Установлено увеличение продукции большинства рассматриваемых хемокинов у пациентов с экссудативной формой ВМД в слёзной жидкости по сравнению с представителями того же возраста без офтальмопатологии, а именно MCP-1/CCL2 до $712,4 \pm 3,4$ пг/мл, референс $598,6 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,01$), IP-10/CXCL10 до $37,9 \pm 2,6$ пг/мл, референс $11,3 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,001$), SDF-1 α /CXCL12 до $262,5 \pm 4,3$ пг/мл, референс $208,2 \pm 4,7$ пг/мл ($p < 0,001$), Eotaxin/CCL11 до $6,2 \pm 0,4$ пг/мл, референс $4,3 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,01$), RANTES/CCL5 до $1,7 \pm 0,3$ против $0,6 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,001$). Напротив, содержание хемокинов MIP-1 α /CCL3 снизилось до $2 \pm 0,3$ против $4,1 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,001$), GRO α /CXCL1 до $7,2 \pm 0,9$ против $15,8 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Коэффициенты выполненного многомерного регрессионного анализа оказались наивысшие для IP-10/CXCL10 ($\beta = +3,538$), RANTES/CCL5 ($\beta = +2,859$) и GRO α /CXCL1 ($\beta = -2,419$), что указывает на наибольшую связь этих хемокинов слёзной жидкости с развитием экссудативной формы ВМД. Данные хемокины слёзной жидкости могут использоваться в качестве дополнительных диагностических маркеров данной патологии.

Ключевые слова: экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации, хемокины слёзной жидкости, возраст-ассоциированная офтальмопатология, пожилые, регрессионный анализ

Детерминированность возрастной макулярной дегенерации (ВМД) преимущественно хронологическим возрастом позволяет говорить о ней как о возраст-ассоциированной офтальмопатологии и инволютивном характере заболевания [1, 4, 5]. Возрастные макулярные изменения различной степени выраженности обнаруживаются у более 10% населения 65–74 лет, а у людей старше 75 лет — в 25% случаев [6].

С другой стороны, ВМД представляет собой хроническое необратимое и прогрессирующее нейродегенеративное заболевание сетчатки, приводящее к потере центрального зрения из-за дисфункции и гибели пигментного эпителия сетчатки и прилегающих к нему фоторецепторов в макуле [2, 3, 16]. Оно считается одним из распространенных заболеваний глаз, угрожающих развитием выраженного зрительного дефицита. Среди причин слепоты во всем мире ВМД занимает 3-е ранговое место после катаракты и глаукомы, вызывая утрату зрения у 185 млн человек, а нарушение зрительных функций — у 623 млн [11], но при этом около 1,5 млн пациентов страдают тяжелой формой ВМД — экссудативной [4].

Развитие экссудативной ВМД, по мнению различных исследователей [6–8], индуцируется во многом хемокинами слёзной жидкости, но значение последних в иммунопатогенезе экссудативной формы ВМД остается неоднозначным, а в ряде случаев анализ содержания хемокинов проводился во влаге передней камеры [13, 15] и на ограниченном числе рассматриваемых местных хемоки-

нов — MCP-1, MCP-3 [13] и MIP-1 β . Кроме того, исследование хемокинов у пациентов с экссудативной ВМД осуществляли на фоне интервенционного лечения антиангиогенными препаратами (Бевацизумаб и/или Триацинолон) [6, 17], что могло исказить полученные результаты вследствие данного лечения и различий в возрастном составе обследованных 50–84 лет [6].

GRO α /CXCL1 вырабатывается в слёзной жидкости и может продуцироваться клетками мерцательного эпителия [15]. IP-10/CXCL10 является хемоаттрактантом для макрофагов, дендритных клеток и Т-клеток и считается ангиогенным регулятором в воспалительном микроокружении, например при неоваскуляризации [15]. Повышенная секреция MCP-1/CCL2 была обнаружена у пациентов с экссудативной ВМД, что указывает на роль этого хемокинового пути в возрастной глазной патологии [15]. RANTES/CCL5 является мощным и эффективным хемокином, который может секретироваться многими типами клеток, включая макрофаги, гладкомышечные, тромбоциты, эндотелиальные клетки и активированные Т-клетки. Eotaxin/CCL11 экспрессируется в эндотелиальных клетках при экссудативной форме ВМД и играет незаменимую роль в ангиогенезе [17]. SDF-1 α /CXCL12 представляет собой мощный ангиогенный фактор, индуцирующий неоваскуляризацию сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией, однако у пациентов с экссудативной формой ВМД не изучался [12]. MIP-1 α /CCL3 и MIP-1 β /CCL4 — воспалительные белки макрофагов, которые ранее редко анализировались в патогенезе ВМД.

Цель работы — изучение связи экссудативной формы ВМД с хемокинами слёзной жидкости у пожилых пациентов.

Материалы и методы

Исследование выполнено при участии 92 пациентов 60–74 лет (184 глаза) с экссудативной формой ВМД (основная группа) и 84 пациентов 60–74 лет (168 глаз) — контрольная группа — с отсутствием офтальмопатологии в клинических условиях Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова в 2022–2023 гг.

Критерии включения: хронологический возраст 60–74 года, экссудативная форма ВМД, соматические заболевания в стадии компенсации. Критерии исключения: хронологический возраст до 60 лет и старше 74 лет, сухая форма ВМД, глаукома, травма глаза, псевдоэксфолиативный син-

дром, диабетическая ретинопатия, синдром старческой астении, соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Все пациенты прошли комплексное офтальмологическое обследование, включавшее офтальмоскопию, тонометрию, рефрактометрию, осмотр щелевой лампой, биомикроскопию переднего и заднего сегментов глаза, оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию.

Диагностику ВМД осуществляли в соответствии с чаще всего используемой классификацией «Исследование возрастных заболеваний глаз» (Age-Related Eye Disease Study, AREDS) [9].

Слёзную жидкость собирали в утренние часы (8.00–9.30) до начала выполнения лечебных и диагностических процедур в объёме не менее 0,10 мл из нижнего конъюнктивального свода стерильной пипеткой в специально подготовленные пробирки Eppendorf. Содержание хемокинов в указанном биоматериале анализировали на платформе xMAP на приборе «MAGRIX» (США) для иммуноанализа с технологией Luminesx в соответствии с прилагаемой инструкцией. В слёзной жидкости пациентов с экссудативной формой ВМД и пациентов с отсутствием ВМД изучена продукция следующих хемокинов: MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, MCP-1/CCL2, GRO α /CXCL1, IP-10/CXCL10, SDF-1 α /CXCL12, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11.

В сформированные клинические группы пациентов включали после получения письменного информированного согласия на участие в научном исследовании, которое проводили с учетом принципов надлежащей клинической практики — «Good Clinical Practice».

Полученные результаты были обработаны на персональном компьютере типа Pentium с использованием стандартного статистического программного пакета Statistica 10.0 и соответствующего модуля Регрессионный анализ. Последний применяли для выявления связей изучаемых хемокинов слёзной жидкости с развитием экссудативной формы ВМД по рассчитанным величинам коэффициентов β , отрицательные значения которых указывали на ассоциацию обсуждаемой возрастзависимой офтальмопатологии со снижением продукции хемокинов, а положительные величины — на связь ВМД с повышенной продукцией хемокинов слёзной жидкости. Рассчитывали также доверительные границы коэффициентов β по методике интервальной оценки

β -распределений. В последующем также определяли статистическую значимость доверительных интервалов коэффициентов β многомерного регрессионного анализа. Оценку статистической значимости проводили по непараметрическому критерию χ^2 при соответствующем уровне степеней свободы и 95 % доверительном интервале.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов 60–74 лет с экссудативной формой ВМД содержание большинства изученных хемокинов в слёзной жидкости оказалось выше по сравнению с пациентами аналогичного возрастного ценза без какой-либо офтальмопатологии (табл. 1). Хемокины, содержание которых в слёзной жидкости пациентов пожилого возраста с экссудативной формой ВМД оказалось повышенным относительно представителей контрольной группы, были представлены MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, Eotaxin/CCL11, RANTES/CCL5, SDF-1 α /CXCL12 со статистически значимым различием во всех случаях в сопоставляемых клинических группах.

При этом наибольшее превышение у пациентов с экссудативной формой ВМД установлено для IP-10/CXCL10, уровень которого различался с контрольной группой в 3,3 раза ($p < 0,001$). Содержание в анализируемом биоматериале хемокина RANTES/CCL5 также выражено отличалось от такового у обследованных пациентов без офтальмопатологии и было относительно последних выше в 2,7 раза с репрезентативным различием.

Среди хемокинов, содержание которых у пожилых пациентов с экссудативной формой ВМД

превышало уровень в контрольной группе, следует указать также на Eotaxin/CCL11. В меньшей степени у представителей с экссудативной формой ВМД была увеличена концентрация в слёзной жидкости SDF-1 α /CXCL12 и MCP-1/CCL2, но, вместе с тем, названные хемокины имели статистически значимые различия по сравнению с пациентами без офтальмопатологии.

Концентрация MIP-1 α /CXCL3 и GRO α /CXCL1 у пациентов пожилого возраста, страдающих экссудативной формой ВМД, была статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы. И только уровень одного хемокина — MIP-1 β /CCL4 — не имел статистически значимых различий в слёзной жидкости по сравнению с представителями контрольной группы.

Изучение связи хемокинов слёзной жидкости с развитием ВМД на основе множественного регрессионного анализа выявило, что данная возрастзависимая офтальмопатология в большинстве случаев ассоциируется с повышением содержания в слёзной жидкости таких хемокинов, как MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, SDF-1 α /CXCL12 и Eotaxin/CCL11 со статистически значимыми доверительными интервалами (табл. 2).

Также развитие ВМД было ассоциировано со снижением продукции MIP-1 α /CCL3, GRO α /CXCL1 и RANTES/CCL5 в слёзной жидкости. При этом, независимо от повышения или снижения концентрации рассматриваемых хемокинов слёзной жидкости, наибольшую связь с ВМД имели IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5 и GRO α /CXCL1. Связь других хемокинов слёзной жидкости (MIP-1 α /CCL3, MCP-1/CCL2, SDF-1 α /

Таблица 1

Содержание хемокинов в слёзной жидкости у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и в контрольной группе, $M \pm m$ (пг/мл)

Хемокин	Контрольная группа (пациенты без офтальмопатологии)	Основная группа (пациенты с возрастной макулярной дегенерацией)	<i>p</i>
MIP-1 α /CCL3	4,1 $\pm$ 0,5	2 $\pm$ 0,3	<0,001
MIP-1 β /CCL4	24,5 $\pm$ 2,6	21,3 $\pm$ 2,2	>0,05
MCP-1/CCL2	598,6 $\pm$ 3,1	712,4 $\pm$ 3,4	<0,01
GRO α /CXCL1	15,8 $\pm$ 2,1	7,2 $\pm$ 0,9	<0,001
IP-10/CXCL10	11,3 $\pm$ 2,3	37,9 $\pm$ 2,6	<0,001
SDF-1 α /CXCL12	208,2 $\pm$ 4,7	262,5 $\pm$ 4,3	<0,01
RANTES/CCL5	0,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	<0,001
Eotaxin/CCL11	4,3 $\pm$ 0,6	6,2 $\pm$ 0,4	<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2: MIP-1 α — воспалительный белок макрофагов 1-альфа; MIP-1 β — воспалительный белок макрофагов 1-бета; MCP-1 — белок-хемоаттрактант моноцитов-1; GRO α — онкоген, регулирующий рост α ; IP-10 — белок-10; SDF-1 α — фактор, полученный из стромальных клеток 1 α ; RANTES — регулируемый при активации белок; Eotaxin — эотаксин; CCL — хемокиновый лиганд с мотивом CC; CXCL — хемокиновый лиганд с мотивом CXC.

Таблица 2

Распределение коэффициента β по хемокинам слёзной жидкости по данным многомерного регрессионного анализа

Хемокин	Коэффициент β	95% доверительный интервал	p
MIP-1 α /CCL3	-1,721	-1,549; -2,008	0,0035
MIP-1 β /CCL4	-0,803	-0,573; -1,132	0,7851
MCP-1/CCL2	+0,964	+0,804; +1,225	0,0137
GRO α /CXCL1	-2,419	-2,205; -2,713	0,0026
IP-10/CXCL10	+3,538	+3,347; +3,792	0,0013
SDF-1 α /CXCL12	+1,284	+1,053; +1,547	0,0325
RANTES/CCL5	+2,859	+2,631; -3,224	0,0248
Eotaxin/CCL11	+1,872	+1,618; +2,135	0,0342

CXCL12 и Eotaxin/CCL11) с развитием ВМД в пожилом возрасте менее значима, чем у трёх вышеперечисленных хемокинов. Не оказывало статистически значимого влияния на формирование обсуждаемой офтальмопатологии только содержание MIP-1 β /CCL4 в слёзной жидкости, так как ошибка коэффициента β для этого хемокина превышала предельно допустимую.

Таким образом, повышение продукции большинства рассматриваемых хемокинов слёзной жидкости — IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, MCP-1/CCL2, SDF-1 α /CXCL12 — ассоциировано с развитием экссудативной формы ВМД в пожилом возрасте, что не противоречит в некоторой части результатам других исследователей. В частности, в одном из последних исследований [6] у 24 пациентов 50–82 лет с хориоидальной неоваскуляризацией, не получавших ранее антиангиогенного лечения, выявлено повышенное содержание Eotaxin/CCL11 до 83,5 пг/мл относительно 63,7 пг/мл у представителей контрольной группы из 25 здоровых лиц 50–65 лет, GRO α /CXCL1 — до 7,6 пг/мл относительно 5,4 пг/мл, IP-10/CXCL10 — до 27,1 пг/мл относительно 20,4 пг/мл, MCP-1/CCL2 — до 60,3 пг/мл относительно 46,7 пг/мл, MIP-1 α /CCL3 — до 7,8 пг/мл относительно 2,1 пг/мл, MIP-1 β /CCL4 — до 87,1 пг/мл относительно 81,1 пг/мл соответственно.

Однако, в отличие от наших данных, авторами установлено сниженное содержание в слёзной жидкости таких хемокинов, как SDF-1 α /CXCL12 до 536,9 пг/мл относительно 599,5 пг/мл в контрольной когорте и RANTES/CCL5 до 20,4 пг/мл относительно 25 пг/мл соответственно, хотя известно, что последний хемокин представляет мощный антиогенный фактор, индуцирующий неоваскуляризацию сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией [12, 13], а хемо-

кины в целом активно вовлечены в иммунопатогенез экссудативной формы ВМД [6, 14]. Кроме того, считается, что MCP-1/CCL2 связан с тяжестью ВМД [14].

Полученные результаты показывают связь многих хемокинов слёзной жидкости, и в особенности повышенной экспрессии IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5 и GRO α /CXCL1, с развитием экссудативной формы ВМД, однако сравнение представленных данных с другими исследованиями затруднено, так как авторами работ [10, 13, 15, 17] были проанализированы хемокины во влаге передней камеры. Сложно также утверждать, каково значение каждого конкретного изученного нами хемокина слёзной жидкости в индуцировании экссудативной формы ВМД, является ли найденное изменение уровня определенного хемокина причиной развития патологии или, наоборот, ее следствием. Ответы на эти вопросы требуют дальнейших многочисленных исследований.

Несмотря на определенные различия в изменении хемокинов в слёзной жидкости пациентов с экссудативной формой ВМД, очевидным является значимая их роль в иммунопатогенезе данной патологии. Кроме того, рассчитаны коэффициенты β многомерного регрессионного анализа для всех исследованных местных хемокинов, показывающие количественно связь между их содержанием и развитием экссудативной формы ВМД.

Заключение

Экссудативная возрастная макулярная дегенерация в пожилом возрасте ассоциирована с повышенным содержанием в слёзной жидкости большинства хемокинов — MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, SDF-1 α /CXCL12, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11 и со снижением экспрессии MIP-1 α /CCL3, GRO α /CXCL1, причем коэффициенты многомерного регрессионного анализа наи-

высшие для IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5 и GRO α /CXCL1. Это позволяет использовать эти три хемокина в качестве дополнительных диагностических маркеров данной формы возрастной макулярной дегенерации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алтынбаева Г.Р., Шайхутдинова О.В., Асадуллин В.Ф. и др. Возрастная макулярная дегенерация на амбулаторно-поликлиническом приеме // *Соврем. технол. в офтальмол.* 2023. № 1. С. 269–275. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-1-269-275>.
2. Балацкая Н.В., Еремеева Е.А., Слепова О.С. и др. Исследование CD3+CD4+CD8+ субпопуляции лимфоцитов периферической крови пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // *Точка зрения. Восток–Запад.* 2015. № 1. С. 117–119.
3. Балацкая Н.В., Еремеева Е.А., Слепова О.С. и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // *Мед. иммунол.* 2015. Т. 17, № 5. С. 461–466.
4. Исмаилова С.К., Балмуханова А.В. Современное состояние проблемы возрастной макулодистрофии // *Офтальмология.* 2018. № 4. С. 26–32.
5. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидантной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией // *Науч. результаты биомед. исследований.* 2020. Т. 6, № 1. С. 118–125. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-10>.
6. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Нероева Н.В. и др. Скрининг цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости при влажной и атрофической формах возрастной макулярной дегенерации // *Мед. иммунол.* 2022. Т. 24, №1. С. 157–170. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SOC-2351>.
7. Нечипоренко П.А., Егорова А.А. Роль системы комплемента в патогенезе возрастной макулярной дегенерации. Методы медикаментозного воздействия (литературный обзор) // *Офтальмол. ведомости.* 2012. Т. 5, № 2. С. 77–82.
8. Тур Е.В., Кузнецова Е.В., Быстров А.М. Оценка уровня цитокинов слезы у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией // *Рос. иммунол. журн.* 2016. Т. 10, № 3. С. 361–362.
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 // *Arch. Ophthalmol.* 2001. Vol. 119, № 10. P. 1417–1436. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.10.1417>.
10. Berge J.C., Fazil Z., Born I. et al. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract // *Acta Ophthalmol.* 2019. Vol. 97, № 2. P. 185–192. <https://doi.org/10.1111/aos.13899>.
11. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P. et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020 // *Lancet Glob. Hlth.* 2021. Vol. 9, № 4. P. 489–551. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30488-5](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30488-5).
12. Chen H., Zhang X., Liao N. et al. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy // *BMC Ophthalmol.* 2017. Vol. 17, № 1. P. 176. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0572-6>.
13. Choi Y.J., Lim D., Byeon S.H. et al. Chemokine Receptor Profiles of T Cells in Patients with Age-Related Macular Degeneration // *Yonsei Med. J.* 2022. Vol. 63, № 4. P. 357–364. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.4.357>.
14. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M. et al. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* 2010. Vol. 128, № 10. P. 1281–1286. <https://doi.org/10.1001/archophth.2010.227>.
15. Liu F., Ding X., Yang Y. et al. Aqueous humor cytokine profiling in patients with wet AMD // *Molec. Vis.* 2016. № 22. P. 352–361.
16. Morgan A.M., Mazzoli L.S., Caixeta-Umbeluno C. et al. Expediency of the automated perimetry using the goldmann v stimulus size in visually impaired patients with glaucoma // *Ophthalmol. Ther.* 2019. Vol. 8, № 2. P. 305–311. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0175-9>.
17. Sun T., Wei Q., Gao P. et al. Cytokine and Chemokine Profile Changes in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration After Intravitreal Ranibizumab Injection for Choroidal Neovascularization // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2021. № 15. P. 2457–2467. <https://doi.org/10.2147/dddt.s307657>.

Поступила в редакцию 19.01.2024

После доработки 27.06.2024

Принята к публикации 28.06.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 430–435

N.M. Agarkov^{1,2,3}, N.V. Popova², E.N. Korovin⁴, M.L. Kurzin²

THE RELATIONSHIP OF EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH LACRIMAL FLUID CHEMOKINES IN ELDERLY PATIENTS

¹ Southwest State University, 94 str. 50 years of October, Kursk 305040, e-mail: vitalaxen@mail.ru; ² S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK Eye Microsurgery», 1 Rasskazovskoe highway, Tambov 392000; ³ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015; ⁴ Voronezh State Technical University, 84 str. 20 years of October, Voronezh 394006

Age-related macular degeneration (AMD), along with other age-associated ophthalmologies, is a significant cause of loss of visual functions among the elderly, but the relationship of exudative AMD with lacrimal fluid chemokines has not been sufficiently studied. The aim of the work was to study the relationship of exudative AMD with lacrimal fluid chemokines in elderly patients. The content of chemokines in the lacrimal fluid was studied in 92 patients (184 eyes) 60–74 years old with exudative AMD and 84 patients (168 eyes) 60–74 years old without ophthalmopathy using a certified MAGRIX (USA) immunoassay device with Luminex technology on the xMAX platform. AMD diagnosis was performed based on the results of a comprehensive ophthalmological examination and in accordance with the

classification criteria (Age-Related Eye Disease Study). Regression analysis and the program Statistica 10.0 were used in the processing of the obtained data. An increase in the production of most of the considered chemokines in patients with exudative AMD in lacrimal fluid was found in relation to representatives of the same age without ophthalmopathology, namely: MCP-1/CCL2 to $712,4 \pm 3,4$ pg/ml reference $598,6 \pm 3,1$ pg/ml ($p < 0,01$), IP-10/CXCL10 to $37,9 \pm 2,6$ pg/ml reference $11,3 \pm 2,3$ pg/ml ($p < 0,001$), SDF-1 α /CXCL12 to $262,5 \pm 4,3$ pg/ml reference $208,2 \pm 4,7$ pg/ml ($p < 0,001$), Eotaxin/CCL11 to $6,2 \pm 0,4$ pg/ml reference $4,3 \pm 0,6$ pg/ml ($p < 0,01$), RANTES/CCL5 to $1,7 \pm 0,3$ versus $0,6 \pm 0,2$ pg/ml ($p < 0,001$). On the contrary, the content of MIP-1 α /CCL3 chemokines decreased to $2 \pm 0,3$ versus $4,1 \pm 0,5$ pg/ml ($p < 0,001$), GRO α /CXCL1 to $7,2 \pm 0,9$ versus $15,8 \pm 2,1$ pg/ml ($p < 0,001$). The coefficients of the performed multi-dimensional regression analysis turned out to be the highest for IP-10/CXCL10 ($\beta = +3,538$), RANTES/CCL5 — ($\beta = +2,859$) and GRO α /CXCL1 — ($\beta = -2,419$), which indicates the greatest association of these lacrimal fluid chemokines with the development of exudative AMD. These lacrimal fluid chemokines can be used as additional diagnostic markers of exudative AMD.

Key words: *exudative age-related macular degeneration, lacrimal fluid chemokines, age-associated ophthalmopathology, elderly, regression analysis*

Г.А. Меркулова¹, Я.Ф. Пестрякова²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ФУНКЦИОНАЛЬНО-ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

¹ Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, 685000, Магадан, пр. К. Маркса, 24, e-mail: neurokib@mail.ru; ² Медицинское объединение Дальневосточного отделения РАН, 690022, Владивосток, ул. Кирова, 95

Наряду с увеличением продолжительности жизни и старением населения отмечают повышение заболеваемости возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), которая часто приводит к слепоте или необратимому снижению зрения и оказывает выраженное влияние на качество жизни человека. Применение комплекса диагностических методик в офтальмологической практике для расширения возможностей ранней диагностики и прогнозирования заболевания является актуальным. Проведено скрининговое обследование пациентов с ВМД. Применяли технологию регистрации глобальной ритмической активности мозга с узкополосной фильтрацией и большим временем суммации с выделением преимущественно длительно текущих ритмических колебаний в частотном спектре 0,1–30 Гц. Определены особенности состояния вегетативных рецепторов глаза при ВМД. Выделены прогностически значимые признаки изменения спектра активирующей системы мозга при ранней и поздней стадиях ВМД. Получена информационная характеристика веса признака развития ВМД, что позволило выделить офтальмологический статус пациентов с ВМД. Функционально-топическую диагностику на основе анализа ритмической активности головного мозга можно использовать как дополнительный неинвазивный диагностический скрининг-тест развития ВМД, что обеспечит своевременное и грамотно назначенное лечение и позволит достичь лучших отдаленных клинических исходов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, функционально-топическая диагностика, спектральный анализ, ранняя диагностика

В современном мире отмечается увеличение заболеваемости возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Это связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения, особенно в экономически развитых странах. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 случаев на 1 тыс. населения. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные пенсионного возраста составляют 32%. Однако в последнее время на-

блюдают увеличение частоты этой патологии у трудоспособного населения [2, 4].

В научной литературе представлено немного работ, посвященных изучению роли пусковых механизмов и маркеров старения, лежащих в основе данного геронтологического заболевания. К ведущим относят патологию сосудов и ишемию (нарушение питания) центральной зоны сетчатки. Актуальность проблемы заключается и в том, что патология сетчатки и сосудистой оболочки часто приводит к слепоте или необратимому снижению зрения и оказывает выраженное влияние на качество жизни человека. Механизмы, лежащие в основе ВМД, являются сложными, многофакторными и включают генетическую восприимчивость, связанную со старением дисфункцию нормального гомеостаза сетчатки, нарушение липидного обмена, иммунную активацию и прогрессирование хронического воспаления, окислительный стресс и формирование неоваскулярной мембраны [1, 3, 13].

Для регистрации изменений со стороны макулярной области в первую очередь прибегают к традиционному офтальмологическому обследованию, которое далеко не всегда способно верифицировать ранние стадии болезни. Дорогостоящие современные обследования, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ), флюоресцентная ангиография, аутофлюоресценция, проводят только в специализированных офтальмологических центрах и недоступны большинству населения. Часто диагноз ВМД устанавливается уже на поздней стадии, когда произошла необратимая потеря зрения. Основным методом лечения ВМД на сегодняшний день является интравитреальное введение антиангиогенных препаратов, которое также является дорогостоящим и малодоступным

[10, 12, 14]. Существует необходимость развития и внедрения в офтальмологическую практику целевого скрининга с применением расширенного комплекса диагностических методик. Как известно, при разработке новых методов диагностики ведущими требованиями являются простота, быстрота исполнения, безопасность, объективность, неинвазивность, экономичность. В этом направлении не подлежит сомнению перспективность разработки современных медицинских компьютерных технологий в инструментальном обследовании, приобретающих важное значение для реализации инновационных прогностических и профилактических подходов.

Цель исследования — выявление патологических изменений спектрограмм компьютерной системы дермографии ДгКТД-01 при ВМД для оптимизации диагностики заболевания.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Медицинского объединения Дальневосточного отделения РАН совместно с клиникой ООО «Глазной центр» (Владивосток) и лаборатории экологической нейрокибернетики НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (Магадан) в контролируемых условиях поликлиники под наблюдением врачей-офтальмологов.

В исследовании участвовали 23 пациента 50–75 лет (средний возраст — $62,6 \pm 4,3$ года, основная группа) — 46 глаз — с ВМД на разных стадиях развития (ранняя стадия, $n=18$; поздняя стадия, $n=5$). Критерии исключения: декомпенсация системных хронических заболеваний. Контрольную группу составили 23 условно-здоровых лица, не имеющих установленного диагноза ВМД, с компенсацией хронических заболеваний и отсутствием обострений в течение длительного периода, сопоставимых по наличию сопутствующих заболеваний, возрасту и полу. Письменное информированное согласие было получено от всех потенциальных участников.

Материалом исследования являлись данные индивидуальных карт пациентов, протоколы ОКТ, компьютерной периметрии, методы врачебного контроля, характеризующие клиническое состояние пациентов. Проведен анализ анамнеза заболевания, результатов объективных офтальмологических и инструментальных исследований в соответствии с общепринятыми критериями. Изучали данные остроты зрения, биомикроскопии, компьютерной периметрии, авторефрактометрии, тонометрии, офтальмоскопии, ОКТ, теста Ширмера.

Для функционально-топической диагностики использовали компьютерную систему дермографии ДгКТД-01, хорошо зарекомендовавшую себя при скрининговых обследованиях [5–8], и специализированный пакет прикладных программ по спектральному анализу ритмической активности головного мозга человека на основе энцефалографии с использованием стандартного электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-01» («Нейрософт», Россия). Методическое обеспечение исследования на ДгКТД-01 определяло набор и последовательность процедур съема информации, системы их оценки, формирования заключения [9]. Применяли технологию регистрации глобальной ритмической активности мозга с узкополосной фильтрацией и большим временем суммации с выделением преимущественно длительно текущих ритмических колебаний в частотном спектре 0,1–30 Гц. При таком способе анализа оценивают осцилляторные свойства неспецифических ретикулярных структур мозга (активирующей системы мозга), которые служат источником генерации диффузной активности, отражающей состояние висцеральной сферы. Структура осцилляторного ряда демонстрирует частотную специфичность для каждого вида интерорецепторов висцеральной сферы, на основе которой строится диагностическая матрица «дискретных функциональных состояний» для ранней диагностики дисфункций и заболеваний внутренних органов [11].

В результате программно-аппаратного анализа информация выводится на экран монитора персонального компьютера в виде графиков. По вертикальной оси откладывается количественная характеристика измеряемого параметра в условных единицах (у. е.) от 0 до 10. Шкала ординат отображает диапазоны базовых функций, соответствующих определенному типу вегетативных рецепторов (F1–F7), где F1 — адренорецепторы гладкой мускулатуры (частота 27–14 Гц); F2 — α - и β -адренорецепторы артериальных сосудов глаза (14–7 Гц); F3 — α -адренорецепторы венозных сосудов (7–3,5 Гц); F4 — α -адренорецепторы соединительной и нервной ткани (3,5–1,7 Гц); F5 — рецепторы многослойного эпителия внутренних органов (1,7–0,9 Гц); F6 — М-холинорецепторы многослойного эпителия внутренних органов (0,8–0,4 Гц); F7 — М-холинорецепторы однослойного эпителия внутренних органов (0,4–0,2 Гц). Каждая функция представлена вдоль сегментарной оси от С* до К в соответствии с сегментарным строением головы — С*8–С*1 и спинного мозга: шейные —

C_{I-VIII} , грудные — Th_{I-XII} , поясничные — L_{I-V} , крестцовые — S_{I-V} , копчиковые — K . В соответствии с поставленной целью изучали особенности изменений тонической активности функций на сегментарном уровне C^*6-8 (глаз, передняя камера), C^*4-5 (сетчатка), C^*1-3 (зрительный нерв, зрительная кора). Провели сравнительный анализ полученных данных контрольной группы и основной группы, между группами с ранней и поздней стадией развития ВМД.

Статистический анализ выполняли на персональном компьютере под управлением операционной системы Windows 7 (Microsoft) с использованием программы для работы с электронными таблицами MS Excel. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку среднего арифметического (m), стандартное отклонение (σ). Для оценки статистической значимости различий использовали t -критерий Стьюдента и Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследуемых пациентов основной группы была диагностирована ВМД на разных стадиях развития (100%). Клиническая характеристика пациентов с ВМД на разных стадиях представлена в табл. 1.

Из сопутствующих заболеваний во всей выборке чаще всего регистрировали гипертоническую болезнь (52%), ИБС (13%), желчнокаменную

болезнь (9%), мочекаменную болезнь (9%), сахарный диабет 2-го типа (9%) и другие в единичных случаях. У пациентов с ранней стадией ВМД чаще всего регистрировали гипертоническую болезнь (44%), с поздней стадией — гипертоническую болезнь (80%) и ИБС (40%). Наиболее выраженное снижение остроты зрения (до 40%) было отмечено у пациентов с поздней стадией ВМД. По результатам ОКТ, у пациентов с поздней стадией показатели составили $285,3 \pm 29,3$ мкм и значительно ($p \leq 0,05$) превышали референсные значения норм метода (208–245 мкм), в группе с ранней стадией — $245,3 \pm 8,9$ мкм. При поздней стадии ВМД отмечали снижение светочувствительности сетчатки ($MD\ 3,48 \pm 2,42$), при ранней значения находились в пределах нормы ($1,29 \pm 0,78$). Индекс sLV, характеризующий наличие и величину локального дефекта поля зрения, в двух группах пациентов не выходил за рамки референсных значений ($> 2,5$ дБ). Показатели внутриглазного давления у всех пациентов находились в пределах нормы (11–23 мм рт. ст.). У 48% пациентов с ВМД слезопродукция была снижена (< 9 мм), соответствуя средней степени синдрома сухого глаза.

По данным, представленным в табл. 2, в контрольной группе все показатели базовых функций укладывались в пределы нормальных значений.

В основной группе наблюдаемые показатели имели особенности, не встречавшиеся в контрольной

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на разных стадиях ее развития, абс. число (%)

Показатель	Основная группа		
	вся выборка, $n=23$	ранняя стадия, $n=18$	поздняя стадия, $n=5$
Длительность болезни, $M \pm \sigma$	$4,89 \pm 4,64$ 1–5 лет — 70% 8–15 лет — 30%	$5,16 \pm 4,46$ 1–5 лет — 67% 8–15 лет — 33%	$4 \pm 5,61$ 1–2 года — 80% 14 лет — 20%
Возрастная макулярная дегенерация	23 (100)	18 (100)	5 (100)
Гиперметропия	5 (22)	5 (28)	0
Миопия	6 (26)	5 (28)	1 (20)
Эпиретинальная мембрана	3 (13)	3 (17)	0
Катаракта (начальная стадия)	3 (13)	3 (17)	0
Глаукома	1 (4)	1 (6)	0
Ламеллярный разрыв	1 (4)	1 (6)	0
Периферическая хориоретинальная дистрофия	1 (4)	0	1 (20)
Артифакция	1 (4)	1 (6)	0
Астигматизм	1 (4)	1 (6)	1 (20)
Посттравматическая ретинопатия	1 (4)	1 (6)	0
Птоз	1 (4)	1 (6)	0

Таблица 2

Средние показатели базовых функций в сегментарных центрах С*8–1 у обследованных контрольной группы и у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на разных стадиях развития, $M \pm m$

Группа	Базовая функция	Сегменты		
		С*8–6	С*4–5	С*1–3
Контрольная, $n=23$	F1	1,4±0,03	1,5±0,03	1,7±0,03
	F2	1,1±0,03	1,3±0,03	0,9±0,02
	F3	1,6±0,02	1,8±0,02	1,5±0,03
	F4	1,5±0,02	1,6±0,03	1,3±0,03
	F5	1,1±0,02	0,7±0,03	0,7±0,03
Основная, $n=23$	F1	2,9±0,02*	1,9±0,03	2,0±0,03
	F2	1,7±0,03*	2,4±0,02*	1,2±0,02
	F3	2,3±0,02*	1,2±0,02*	2,2±0,03*
	F4	2,8±0,03*	1,5±0,03	1,2±0,02
	F5	2,1±0,02*	1,5±0,02*	0,6±0,02

* $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

группе. Они выражались суммарными максимальными отклонениями амплитудо-конфигурационного вида графиков и статистически достоверными ($p \leq 0,05$) различиями значений базовых функций в разном их сочетании в изучаемом сегментарном комплексе. Наиболее выраженные изменения наблюдали в сегментах С*8–6, которые проявлялись экстремумом амплитудных показателей F1–F5 при максимальных значениях, превышающих референсный диапазон. Это было расценено как признаки повышения тонуса мышечных элементов, дисциркуляции в артериальном (признаки констрикции) и венозном (признаки выраженной дилатации, сопровождающейся явлениями венозного застоя) русле, напряжения нейротрофических процессов. На сегментарном уровне С*4–5 изменения выражались экстремумом амплитудных показателей при максимальных значениях функции F2 и минимальных — F3. Это характеризует выраженное изменение сосудистого профиля, преобладание стенозирующего процесса с явлениями ишемии сосудистого бассейна (на это указывает доминирование F2 над F3). В зоне сегментов С*1–3 изменения проявлялись экстремумом амплитудных показателей при максимальных значениях функции F3 (признаки дилатации). Нарушения нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса признаются многими исследователями как причина дегенеративных заболеваний органа зрения, в частности ВМД.

В результате анализа спектрограмм у пациентов с ВМД были выявлены специфические особенности состояния вегетативных рецепторов глаза, отражающие наличие патологической активности

в определенных ранее координатах. Значимыми были следующие характеристики: в сегментах С*4–5 на частотном отрезе функции F2 десинхронизация R–L веток F2-4-1, F2-5-2, а на частотном отрезе F4 — десинхронизация R–L веток F4-4-3, что указывает на активацию локального симпатического тонуса, гипоксию тканей и структур глаза. ВМД поздней формы дополняется в сегментах Th_{VI}/C_{VI} повышенной амплитудой графика на частотном отрезе функции F7 с максимальной асимметрией R–L веток F7-4-4 (7-4-5), что указывает на торможение парасимпатического тонуса (рисунк). Доказано, что парасимпатическая нервная система обеспечивает трофическую функцию, а при ослаблении ее влияний и при нарушении механизмов ауторегуляции формируется дизрегуляция нейротрофических процессов в центральной зоне сетчатки и сосудистой оболочке глаза, представляя собой фактор риска повреждения структуры.

Степень выраженности амплитуды функции, асимметрии R–L веток функции составляет информационную характеристику (веса), что позволяет выделить офтальмологический статус пациента с ВМД. Выделена решающая способность признака, которая интерпретируется следующим образом: 0–25 ед — норма; 25–50 ед — признак развития ВМД; >50 ед — признак ВМД с активностью, пропорциональной показателю выше 50 ед (прогностический фактор течения заболевания).

В процессе обследования и углубленного анализа выделенных характеристик спектрограмм оказалось, что у 4 (17%) человек контрольной группы выраженность веса признака ВМД со-

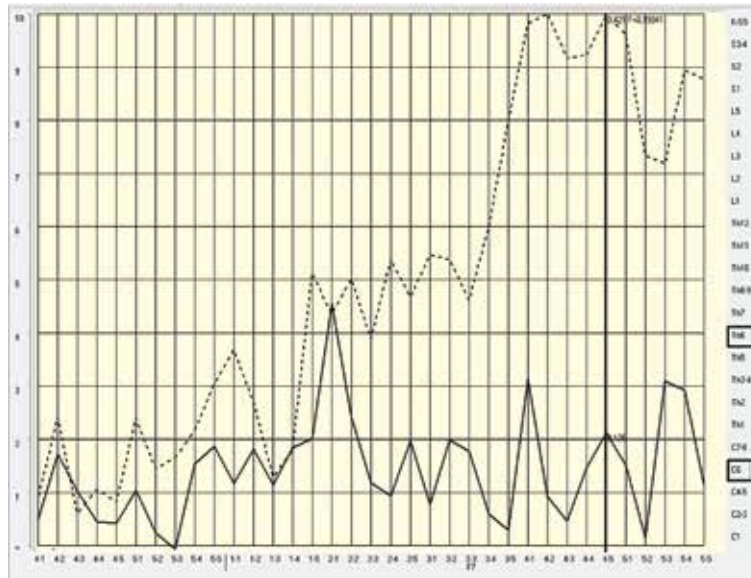


График спектра активизирующей системы мозга у пациента с возрастной макулярной дегенерацией (поздняя стадия) в зоне сегментов C_{VI}/Th_{VI} .

По оси абсцисс — номер базовой функции F7, спектральный отрезок F7-4-4 (частота — 0,19041 Гц, указана в верхней части маркера); по оси ординат — сегменты от C_I до K с величиной спектральной оценки в у. е. (амплитуда — 0,421, пунктирная линия — левая ветка, прямая — правая ветка графика огибающей спектра). Сегменты C_{VI} и Th_{VI} синергисты и поддерживают активность друг друга

ставила 23–25 ед. Персонализированный анализ компьютерной дермографии показал синхронизацию амплитуды базовых функций, специфичную для основной группы, но в различном ее сочетании и в референсных пределах. При обработке полученных результатов было установлено, что данные лица составляют один кластер с пациентами ВМД и их следует определить в группу высокого риска развития данной патологии. В группе пациентов с ранней стадией вес признака ВМД выше 25 ед зарегистрирован у 19 (83%) человек, у 4 (17%) показатель был более 50 ед, что позволяет выделить данных пациентов в группу высокого риска развития поздней стадии ВМД.

Таким образом, у пациентов с ВМД регистрировали снижение светочувствительности сетчатки, увеличение средней толщины сетчатки в макулярной области и величины локального дефекта поля зрения, наиболее выраженное при поздней стадии развития заболевания. Определены особенности состояния вегетативных рецепторов глаза: специфическое изменение тонической активности базовых функций F1–F7 в сегментах C^*6 –8; F2 и F3 в сегментах C^*4 –5; F3 в сегментах C^*1 –3. Выделены прогностически значимые признаки изменения спектра активизирующей системы мозга при ранней стадии ВМД — десинхронизация R–L веток F2-4-1, F2-5-2, F4-4-3 в сегментах C^*4 –5; при поздней стадии — дополнительно F7-4-4 (7-4-5) в сегментах C_{VI}/Th_{VI} , которые являются

фактором риска неблагоприятных исходов вне зависимости от возраста. Получена информационная характеристика веса признака: до 25 ед — норма; 25–50 ед — признак развития ВМД, больше 50 ед — признак ВМД с активностью, пропорциональной данному показателю (прогностический фактор течения заболевания), что позволило выделить офтальмологический статус пациентов с ВМД.

Заключение

Функционально-топическую диагностику на основе спектрального анализа ритмической активности головного мозга можно использовать как дополнительный неинвазивный диагностический скрининг-тест раннего развития возрастной макулярной дегенерации, что обеспечит своевременное и грамотно назначенное лечение и позволит достичь лучших отдаленных клинических исходов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бикбов М.М., Халимов Т.А. Этиопатогенез неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации (обзор литературы) // Acta Biomed. Sci. 2022. № 7 (1). С. 96–105. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.1.12>.
2. Гветадзе А.А., Королева И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Рус. мед. журн. Клин. офтальмол. 2015. Т. 16, № 1. С. 37–41.
3. Егоров Е.А. Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации // Рус. мед. журн. Клин. офтальмол. 2017. № 4. С. 235–238.

4. Исмаилова С.К., Исмаилова С.К., Балмуханова А.В. Современное состояние проблемы возрастной макулодистрофии (обзор литературы) // Вестн. Казанского НМУ. 2018. № 4. С. 26–30.
5. Лебедев Ю.А., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Дермограф компьютерный для топической диагностики очагов патологии внутренних органов человека // Мед. техника. 2007. № 5. С. 37–39.
6. Меркулова Г.А., Пегова Е.В. Новые методические подходы в системе ранней диагностики мастопатии с применением метода компьютерной дермографии // Казанский мед. журн. 2019. № 1. С. 117–124. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-117>.
7. Меркулова Г.А., Пегова Е.В. Возможности функционально-топической диагностики в определении патогенеза различных вариантов головной боли // Соврем. пробл. науки и образования. 2019. № 2. С. 130. <https://doi.org/10.17513/spno.28679>.
8. Пегова Е.В., Меркулова Г.А. Компьютерные технологии в ранней диагностике гипергликемии // Науч. альманах. 2019. № 10–2 (60). С. 155–158.
9. Рыбченко А.А., Шабанов Г.А., Пегова Е.В., Меркулова Г.А. Методика регистрации и анализа данных по оценке индивидуального здоровья с помощью диагностического комплекса ДгКТД-01: Учебно-метод. пособие. Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 2009.
10. Фролов М.Ю., Саласюк А.С. Фармакоэкономическое исследование применения бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации // Мед. техн. Оценка и выбор. 2021. № 4 (43). С. 59–71. <https://doi.org/10.17116/medtech20214304159>.
11. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Функционально-топическая диагностика организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Владивосток: Дальнаука, 2011.
12. Юсеф Ю.Н., Будзинская М.В. Фарицимаб: от клинических исследований к реальной клинической практике // Вестн. офтальмол. 2023. Т. 139, № 4. С. 115–120. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139041115>.
13. Lorés-Motta L. *et al.* Association of Genetic Variants With Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Age-Related Macular Degeneration // J.A.M.A. Ophthalmol. 2018. Vol. 1, № 136 (8). P. 875–884. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018>.
14. Tadayoni R., Sararols L. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // Ophthalmologica. 2021. Vol. 244 (2). P. 93–101. <https://doi.org/10.1159/000513048>.

Поступила в редакцию 14.03.2024

После доработки 25.07.2024

Принята к публикации 02.08.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 436–441

G.A. Merkulova¹, Y.F. Pestryakova²

APPLICATION OF THE FUNCTIONAL-TOPICAL DIAGNOSTIC METHOD TO IDENTIFY THE PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

¹ Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS (SRC «Arktika» FEB RAS),
24 Karl Marx pr., Magadan 685000, e-mail: neurokib@mail.ru;

² Medical Association FEB RAS, 95 Kirova str., Vladivostok 690022

Along with increasing life expectancy and aging of the population, there is an increase in the incidence of age-related macular degeneration (AMD), which often leads to blindness or irreversible vision loss and has a pronounced impact on the quality of life. Application of an extended complex of diagnostic techniques in ophthalmologic practice in order to expand the possibilities of early diagnosis and prognosis of the disease is urgent. Screening examination of patients with AMD was carried out. The technology of registration of global rhythmic activity of the brain with narrow-band filtering and long summation time was applied with the allocation of mainly long-lasting rhythmic oscillations in the frequency spectrum of 0,1–30 Hz. The peculiarities of the state of autonomic receptors of the eye in AMD have been determined. The prognostically significant signs of changes in the spectrum of the brain activating system at early and late stages of AMD were identified. The information characteristic of the weight of the sign of AMD development was obtained; that allowed to distinguish the ophthalmologic status of patients with AMD. The use of functional-topical diagnostics based on spectral analysis of rhythmic brain activity can be used as an additional non-invasive diagnostic screening test for early development of AMD, which will ensure timely and competently prescribed treatment and allow to achieve better long-term clinical outcomes.

Key words: age-related macular degeneration, functional-topic diagnosis, spectral analysis, early diagnosis

Д.Р. Турсуметова¹, Ю. Хан¹, Л.В. Ткачёва¹, К.П. Раевский²

РОЛЬ И ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

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

Болезнь Альцгеймера вызывает постепенное стойкое ухудшение когнитивных функций у людей пожилого возраста, нанося социальный и экономический ущерб обществу. За последние десятилетия человечество значительно продвинулось в изучении болезни Альцгеймера, однако методов, позволяющих полноценно контролировать заболевание, не существует. Недостаточная эффективность существующих методов лечения подчеркивает необходимость поиска новых подходов. Обзор посвящен изучению последних данных о роли микробиоты в механизмах формирования и прогрессирования болезни Альцгеймера, а также возможным путям терапевтического воздействия через микробиоту на процессы нейродегенерации с учетом выявленных взаимосвязей. В статье рассмотрена ось микробиота кишечника – головной мозг как звено в патогенезе нейровоспаления. Проанализированы новые данные о влиянии микробиоты кишечника на нейродегенеративные процессы через метаболические, нервные, иммунные механизмы. Новые данные выявляют корреляцию особенностей микробиоты и возникновения и/или прогрессирования болезни Альцгеймера, расширяя понимание патогенеза заболевания. Упоминается роль микробиоты полости рта в процессах нейродегенерации, что подчеркивает многообразие механизмов этого заболевания. Обсуждаются имеющиеся направления терапии болезни Альцгеймера – применение пробиотиков и пребиотиков, трансплантация фекальной микробиоты, коррекция диеты.

Ключевые слова: ось микробиота кишечника – головной мозг, болезнь Альцгеймера, кишечная микробиота, нейровоспаление, современный обзор

Микробиота кишечника представлена триллионами бактерий, архей, простейших, вирусов и грибов. Состав кишечной микробиоты весьма вариабелен и гетерогенен, зависит от множества внешних и внутренних факторов, в том числе меняется при наличии заболеваний и претерпевает изменения с возрастом [21, 29]. Дисбиоз не только влияет на физиологические процессы, связанные с врожденным иммунитетом, аппетитом и энергетическим обменом, но и оказывает воздействие на другие органы и функции организма [34, 44]. Имеющиеся

данные свидетельствуют о влиянии микробиоты кишечника на характерные для болезни Альцгеймера изменения в головном мозге.

По оценкам ВОЗ, в настоящее время более 55 млн человек во всем мире страдают деменцией, кроме того, число случаев деменции растет, регистрируют в среднем по 10 млн случаев в год. При этом болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции. Основными патологическими признаками болезни Альцгеймера являются внеклеточные отложения β -амилоида (A β) в виде невритных бляшек и внутриклеточное накопление гиперфосфорилированного τ в виде нейрофибриллярных клубков [15, 34]. Кроме того, распространенным ранним патологическим изменением является возникновение хронической воспалительной реакции в головном мозге, то есть нейровоспаления [10]. Появляется информация о роли нейровоспаления в качестве жизненно важного фактора развития и прогрессирования болезни Альцгеймера [34].

Показано, что микробиота кишечника может оказывать воздействие на вышеперечисленные процессы посредством оси микробиота кишечника – головной мозг. Механизмы влияния микробиоты на молекулярные изменения в головном мозге еще продолжают изучаться, что пока не дают возможности сформулировать единую концепцию патогенеза болезни Альцгеймера с точки зрения участия в этом микробиоты. Тем не менее, предпринимаются попытки терапевтического воздействия на кишечную микробиоту для влияния на течение и/или возникновения болезни Альцгеймера. Последние исследования в данной области подтверждают потенциальную эффективность подобных методов лечения, в частности на моделях мышей [13]. Изучение влияния кишечной микробиоты является актуальным направлением, так как всё большее число исследований подтверждает данную гипоте-

зу, и она может быть использована для создания новых методов диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний [44, 45].

Гипотеза исследования — качественный и количественный состав микробиоты имеет важное значение в развитии болезни Альцгеймера, оказывает прямое и опосредованное действие на организм человека, возникновение нейровоспаления и нейродегенеративные изменения. Микробиота является мишенью для терапевтического воздействия при болезни Альцгеймера.

Цель исследования — систематизация и анализ данных литературы о роли микробиоты в развитии изменений при болезни Альцгеймера и изучение методов терапии данной патологии, воздействующих на микробиоту человека.

Поиск источников литературы проводили в базах данных PubMed, Mendeley, eLibrary. Рассматривали актуальные зарубежные и отечественные публикации за последние 5 лет. Поиск выполняли по ключевым словам: болезнь Альцгеймера, микробиота, ось микробиота кишечника — головной мозг, нейровоспаление, трансплантация фекальной микробиоты, пробиотики, пребиотики. Авторы ссылаются также на отдельные основополагающие источники, написанные в более раннее время. Источники исключали из анализа по следующим критериям: несоответствие тематике, письма в редакцию, монографии, тезисы конференций. Всего было проанализировано 82 источника.

Ось микробиота кишечника—головной мозг и нейровоспаление при болезни Альцгеймера

Одной из гипотез взаимодействия микробиоты и человеческого организма при болезни Альцгеймера является концепция оси микробиота кишечника—головной мозг, которая подразумевает двустороннюю связь между кишечной микробиотой и головным мозгом. Всего в этой цепочке участвует около 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов. Разные авторы условно выделяют метаболические, иммунные, нервные, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые, барьерные механизмы [3, 29, 44, 45, 49] как компоненты оси микробиота кишечника—головной мозг, с помощью которых осуществляется передача сигналов между микробиотой и ЦНС. За счет этих связей изменение состава микробиоты оказывает влияние на прогрессирование возрастных когнитивных процессов, в том числе на развитие болезни Альцгеймера [29]. В исследовании Y. Fujii и соавт. [21] было установлено, что у мышей после трансплантации кишечной микробиоты от пациен-

та с болезнью Альцгеймера наблюдали поведенческие и когнитивные дисфункции. Предлагаем рассмотреть теорию нейровоспаления при болезни Альцгеймера в связи с элементами оси микробиота кишечника—головной мозг.

В последнее время все больше внимания уделяется роли нейровоспаления в развитии и прогрессировании болезни Альцгеймера. Кишечная микробиота принимает прямое и опосредованное участие в процессах нейровоспаления, являясь однако не единственным возможным фактором его развития [1, 10]. Под нейровоспалением понимают различные воспалительные явления в ЦНС [28], при этом нейровоспаление в действительности наблюдают на ранних стадиях нейродегенеративного процесса, в том числе на предсимптомных [10]. Хронические воспалительные процессы приводят к синаптической дисфункции и гибели нейронов [34] за счет нарушения клиренса аномальных т-белков и их накопления [1, 28].

Под опосредованным воздействием микробиоты D. Bairamian и соавт. [10] понимают ее участие в формировании перекрестного взаимодействия периферического и центрального воспаления за счет активации иммунной системы и выделения сигнальных молекул. В классическом понимании оси микробиота кишечника—головной мозг это больше укладывается в понятия метаболических и иммунных механизмов. Периферическое воспаление развивается за счет влияния микробиоты посредством патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) на образ-распознающие рецепторы (Pattern-Recognition Receptor, PRR), которые экспрессируются на макрофагах и дендритных клетках в кишечнике [10, 12, 49]. Результатом взаимодействия является развитие иммунного ответа, выброс медиаторов воспаления, которые через кишечный эпителиальный барьер проникают в кровь и способствуют развитию системного воспаления [10]. Кроме того, липополисахарид (ЛПС) бактерий, проникая через гематоэнцефалический барьер, может связываться с рецепторами клеток микроглии (TLR2, TLR4 и/или CD14), что приводит к выбросу цитокинов и хемокинов посредством миелоидного фактора дифференцировки 88 (Myeloid differentiation Factor 88, MyD88) и ядерного фактора κ - β (Nuclear Factor kappa beta, NF- κ B) [34]. По данным P. Alexandrov и соавт. [7], на примере *Bacteroides fragilis* это приводит к повышению концентрации провоспалительных микроРНК-146а и микроРНК-155, что влия-

ет на снижение экспрессии фактора комплемента Н. Значительное снижение экспрессии фактора комплемента Н, наблюдаемое в головном мозге и в крови при болезни Альцгеймера, обсуждается Р. Alexandrov и соавт. [7] в качестве важного регулятора врожденного иммунного ответа и возникновения нейровоспаления. Таким образом, находятся молекулярные основы индукции центрального воспаления микробиотой через развитие периферического воспаления и активацию иммунной системы.

Кроме того, микробиота кишечника способна влиять на функции ЦНС через изменение продукции активных метаболитов [10, 34]. Например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Escherichia*, *Bacillus* и *Streptococcus* — представители микробиоты человека с доказанным синтезом ГАМК, серотонина, дофамина, ацетилхолина, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), гистамина [41].

Такие метаболиты, как КЦЖК, основными из которых являются ацетат, пропионат и бутират, оказывают положительные эффекты [37]. Кроме системного противовоспалительного эффекта, КЦЖК способствуют синтезу глутатиона, снижают синтез АФК в нервных клетках [3] и нарушают сборку β -амилоидных пептидов [34, 42]. Внутривенное введение бутирата натрия мышам линии 5 $\times$ FAD привело к снижению синтеза β -амилоида [27]. В другом исследовании использовали пребиотик маннанолигосахарид и также получили снижение β -амилоида в гиппокампе и миндалевидном теле [33]. У мышей, получавших пребиотик, отмечали и противовоспалительный эффект за счет снижения цитокинов TNF- α , IL-6 [33]. КЦЖК способны уменьшать активацию микроглии за счет снижения уровня кальций-связывающего пептида Iba-1 [27]. Однако в другом исследовании использование КЦЖК перорально на мышинной модели APP/PS1 привело к увеличению отложения β -амилоида и активации микроглии [17]. Причины таких спорных результатов кроются в многообразии физиологических эффектов КЦЖК и каскадов сигнальных путей, которые еще не изучены. Возможно, влияние КЦЖК на микроглию зависит от генеза основного заболевания, как считают авторы статьи [17]. Стоит учитывать и то, что большинство исследований проводится на мышах, и хоть физиологически они сходны с человеком, все же влияние КЦЖК может отличаться.

Кроме того, измененный состав микробиоты приводит к развитию оксидативного стресса, из-за которого развивается цепь последовательных

реакций, ведущих к развитию болезни Альцгеймера [3, 18, 42]. При оксидативном стрессе образуются свободные радикалы, которые разрушают плазмолемму, митохондрии и генетический материал нервных клеток, что в последующем ведет к апоптозу [3]. Монооксид азота в малых концентрациях обеспечивает нейропротекцию, но при повышенном содержании способствует образованию АФК, которые разрушают клетки путем ПОЛ клеточных мембран [3, 35]. Наиболее чувствительными клетками являются нейроны коры больших полушарий ввиду слабой антиоксидантной защиты [35].

Иные кишечные метаболиты, принимающие участие в развитии болезни Альцгеймера, — триметиламиноксид (ТМАО) и его предшественник триметиламин (ТМА). Предполагается, что влияние ТМАО на мозг зависит от его концентрации в плазме, так как в физиологической концентрации он выступает в роли нейропротектора [18]. В высокой концентрации метаболит способствует развитию патологических реакций, лежащих в основе болезни Альцгеймера [34, 44]. Тем не менее, недавнее исследование показало, что высокое потребление холина, одного из предшественников ТМАО, не привело к развитию атеросклероза у мышей [6]. Вероятно, избыточное потребление предшественников ТМАО и ТМА недостаточно для повышения его уровня и необходим определенный состав микробиоты, содержащий виды бактерий, метаболизирующие ТМА. Интересно, что уровень ТМАО повышался не только при болезни Альцгеймера, но и при других заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и/или воспалением: ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, колоректальный рак и коронавирусная инфекция COVID-19 [19]. Исходя из исследований, можно предположить, что ТМАО является маркером повреждения тканей и воспалительной реакции, но для этого требуется более тщательное изучение влияния метаболита на иммунную систему и процесс развития воспаления.

Изменение состава микробиоты при болезни Альцгеймера вызывает нарушение метаболизма желчных кислот и повышение их концентрации в плазме крови. Гидрофобные желчные кислоты способны не только проникать через гематоэнцефалический барьер [18], но и повышать его проницаемость [20]. Накапливаясь в головном мозге, желчные кислоты угнетают выработку фермента СУР46А через рецептор фарнезоида X, что приводит к накоплению холестерина в головном моз-

ге [20]. Отложенный холестерин в головном мозге связывается с предшественником β -амилоида (Amyloid Precursor Protein, APP), что способствует образованию $A\beta$ [34].

Роль микробиоты в процессах центрального воспаления (нейровоспаления) также может заключаться в активации ключевого участника нейровоспаления — микроглии, в меньшей степени — астроцитов [10, 28]. Согласно данным D. Baigamian и соавт. [10], микроглия участвует в перекрестном взаимодействии центральных и периферических воспалительных реакций, являясь основным источником цитокинов в ЦНС. Под воздействием микробиоты Y. Huang и соавт. [24] выявляли в гиппокампе и префронтальной коре головного мозга мышей специфичные для микроглии транскриптомные изменения, отвечающие за активацию нейровоспаления и системы комплемента в гиппокампе, среди которых изменения рецептора хемокина-Cx3cr1, γ -рецептора интерферона-Ifngr1, рецептора IL-116a и системы комплемента-C1qa, C1qb и C1qc. При этом Y. Huang и соавт. [24] описывали, что отсутствие кишечной микробиоты приводило к изменениям транскрипции в микроглии, а микробная колонизация способствовала обратному развитию большинства наблюдаемых изменений. Указанные явления позволяют высказать предположение о вкладе микробиоты в нейровоспаление и нейродегенеративные процессы через воздействие на микроглию.

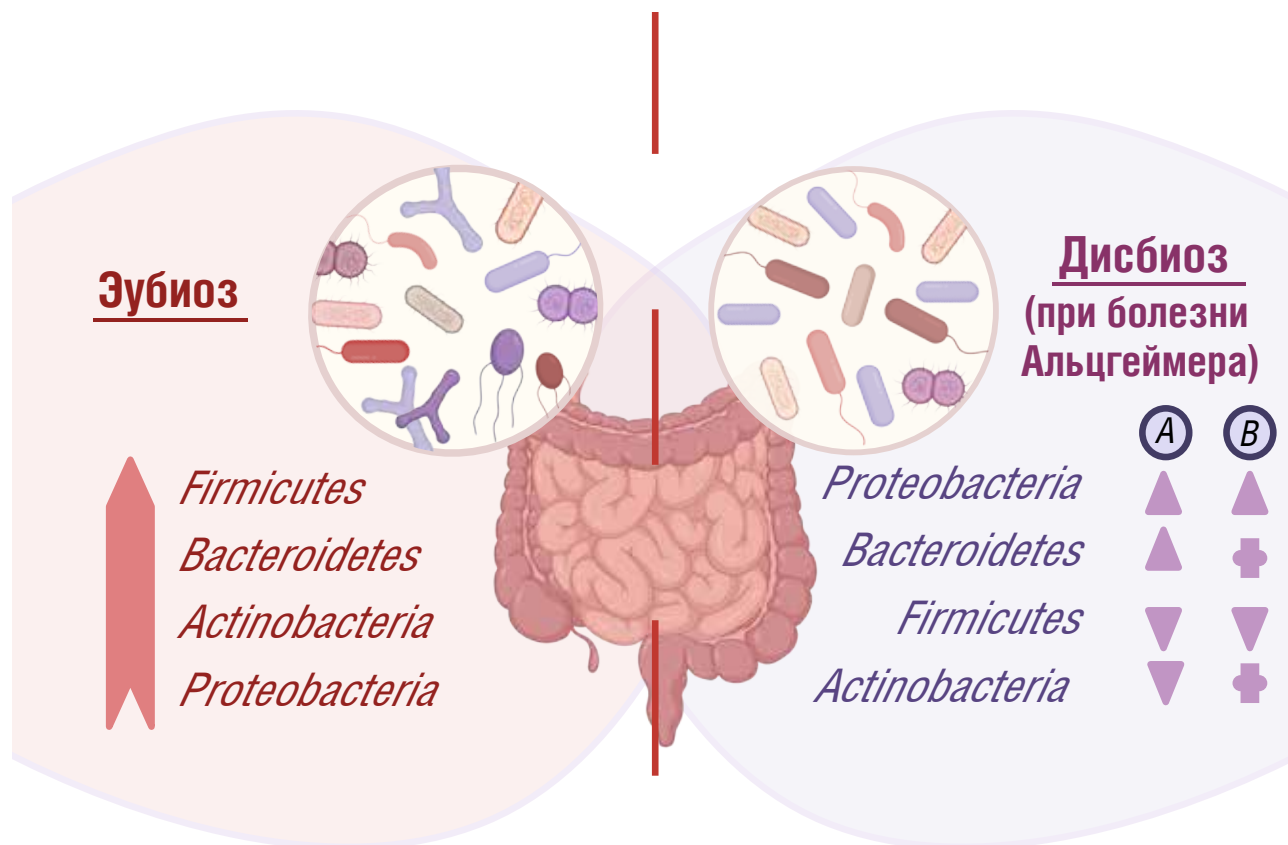
Прямое воздействие микробиоты на развитие нейровоспаления осуществляется через блуждающий нерв, что также принято выделять в качестве нервных механизмов оси микробиота кишечника—головной мозг. Основными элементами, входящими в состав нервных механизмов, являются ЦНС и кишечная иннервация, представленная волокнами вегетативной нервной системы и нейронами кишечной нервной системы [2, 14]. Аfferенты блуждающего нерва содержат множество рецепторов, которые реагируют на механические, гормональные и химические стимулы со стороны микробиоты кишечника [14]. Известно, что микробиота кишечника воздействует на аfferенты блуждающего нерва через клетки нейропод (neurod cells), являющиеся подтипом энтероэндокринных клеток [3, 14, 34], а активность блуждающего нерва влияет на работу ЦНС. Доказательства взаимосвязи ЦНС и блуждающего нерва рассмотрены в исследованиях, связанных с ваготомией, хирургической стимуляцией блуждающего нерва и обсуждаются в работах В. Bonaz и соавт. [14], И.И. Еременко [3],

S. Liu и соавт. [34], O.F. O'Leary и соавт. [38]. Согласно O.F. O'Leary и соавт. [38], активность блуждающего нерва влияет на развитие нервной системы и экспрессию мРНК, нейротрофического фактора головного мозга в гиппокампе, причем при ваготомии уменьшается пролиферация и выживаемость нейронов. D. Baigamian и соавт. [10] отмечают, что при стимуляции блуждающего нерва выделяется ацетилхолин и наблюдается подавление воспалительной реакции. Соответственно, снижение активности блуждающего нерва под воздействием микробиоты предполагает возможность прогрессирования нейровоспаления и нейродегенеративных процессов.

Особенности микробиоты

При болезни Альцгеймера имеет место изменение состава кишечной микробиоты. В обзоре S. Uceda и соавт. [44] делают вывод об увеличении количества типов *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* вместе с уменьшением количества типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* (рисунок, А). По данным C.C. Hung и соавт. [26], выявляется большее количество *Proteobacteria*, *Bifidobacterium*, *Phascolarctobacterium*, но меньшее количество *Firmicutes*, *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae* и *Rikenellaceae* у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми людьми (см. рисунок, В). D. Cammann и соавт. [15] сообщают о снижении содержания *Firmicutes* (*Eubacterium nodatum*, *Eisenbergiella*, *Eubacterium fissicatena*), *Actinobacteria* (*Adlercreutzia*, *Gordonibacter*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*) и повышении содержания *Firmicutes* (*Lachnospira* и *Veillonella*), *Actinobacteria* (*Collinsella*) и *Bacteroidetes* (*Bacteroides*). Наблюдаемые изменения микробного состава расценивают как дисбиоз с увеличением количества провоспалительных микроорганизмов и снижением количества противовоспалительных, что, в свою очередь, сказывается на изменении содержания различных метаболитов (например, ЛПС, ТМАО, провоспалительных цитокинов, бутирата) и потенциально способствует развитию нейровоспаления, образованию $A\beta$ -бляшек [15, 41, 44]. Также, помимо дисбиоза, имеет место снижение микробного разнообразия [23, 26]. C.C. Hung и соавт. [26] выявляют уменьшение α -разнообразия у пациентов с болезнью Альцгеймера, при этом имеется тенденция к его прогрессирующему снижению от легких когнитивных нарушений до болезни Альцгеймера.

Отдельно отмечают связь *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с повышенным риском развития болезни



Дисбиоз при болезни Альцгеймера. Состав кишечной микробиоты у здорового человека (эубиоз) весьма вариабелен, гетерогенен, но совокупность микроорганизмов находится в определенном видовом соотношении.

Нарушение состава микробиоты (дисбиоз) проявляется не только при заболеваниях ЖКТ, но и при нейродегенеративных заболеваниях. При болезни Альцгеймера снижается микробное разнообразие. Меняется и соотношение микроорганизмов: увеличивается количество типов *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* вместе с уменьшением количества типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* (А). Но изменение видового соотношения микроорганизмов при дисбиозе не всегда однотипно. Так, по другим данным, увеличивается *Proteobacteria*, а уменьшается *Firmicutes*, в то время как изменений в количестве *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* не отмечают (В).

Создано с помощью BioRender.com

Альцгеймера. В исследовании J. Xie и соавт. [48] моделирование на мышах хронической *H. pylori*-инфекции приводило к дисфункции глиальных клеток, нейродегенерации и обострению патологии Аβ. На примерах *H. pylori* и *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) описана роль везикул наружной мембраны бактерий и внеклеточных везикул (соответственно) в качестве важного механизма распространения факторов вирулентности бактерий и индуцирования активации глиальных клеток и нейрональной дисфункции [36, 48]. При этом выявляемое снижение числа синаптических связей и самих нейронов может объясняться повышенной аномальной фагоцитарной активностью микроглии, направленной на усиленную элиминацию синапсов и живых нейронов, что наблюдается в исследовании J. Xie и соавт. [48] на мышах под воздействием везикул наружной мембраны *H. pylori*.

Помимо влияния кишечной микробиоты на развитие когнитивных нарушений, обсуждается роль микробного состава полости рта. Предположения о наличии взаимосвязи болезни Альцгеймера и микробиоты ротовой полости высказываются в связи с выявлением последней в посмертных образцах головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. S. Uceda и соавт. [44] и G. Jungbauer и соавт. [28] сообщают, что *P. gingivalis* чаще выявляли в головном мозге или в спинномозговой жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера, чем в общей популяции. Есть мнение, что пародонтит, вызванный *P. gingivalis*, может быть источником длительно повышенного уровня воспалительных цитокинов, причем, как отмечают G. Jungbauer и соавт. [28], чем длительнее и тяжелее протекают воспалительные заболевания пародонта, тем выше риск развития деменции. По данным об-

зора G. Jungbauer и соавт. [28], а также исследования X. Ma и соавт. [36] *in vitro* и в моделях на животных, *P. gingivalis* демонстрирует возможность индукции изменений, связанных с болезнью Альцгеймера. Показано, что инфекция *P. gingivalis* и ЛПС *P. gingivalis* вызывают локальную воспалительную реакцию в гиппокампе и когнитивные нарушения, характерные для болезни Альцгеймера [28]. X. Ma и соавт. [36] наблюдали подавление NMDAR-опосредованной нейрональной экспрессии мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе и индукцию передачи сигналов NF-κB путем транслокации ЛПС *P. gingivalis*, белка фимбрий, нейротоксичных гингипаинов в головной мозг по пародонтальным кровеносным путям или через тройничный нерв, приводя таким образом к ухудшению памяти [36]. Следовательно, пародонтит, вызванный *P. gingivalis*, вносит свой вклад в развитие нейровоспаления и когнитивных нарушений на моделях мышей. Хотя модели на животных не полностью отражают клиническую ситуацию и требуется больше данных о роли *P. gingivalis* в патогенезе болезни Альцгеймера, тем не менее внеклеточные везикулы *P. gingivalis* могут быть значимым фактором риска деменции [28, 36].

Обнаруживаются корреляции состава микробиоты и аполипопротеина Е (АПОЕ), при этом генотип АПОЕ является генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера [15, 23]. У гена АПОЕ человека выделяют три аллеля (ε2, ε3 и ε4) в зависимости от комбинации аллелей двух однонуклеотидных полиморфизмов rs429358 и rs7412 [15]. АПОЕ ε4 выступает в качестве наиболее значимого фактора риска развития болезни Альцгеймера, увеличивая его в 3–4 раза по сравнению с аллелями ε2 или ε3 [15]. Присутствие хотя бы одного аллеля АПОЕ ε4 достоверно увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера по сравнению с отсутствием данного аллеля [23]. Для обнаружения потенциальных связей между генотипами АПОЕ (rs429358 и rs7412) и микробиотой кишечника проводился ряд исследований [15, 23]. Сообщается о связанном с генотипом АПОЕ снижении количества бутират-продуцирующих бактерий, являющихся защитным фактором при болезни Альцгеймера, и увеличении количества микроорганизмов, ответственных за развитие воспаления [15, 23]. D. Sammann и соавт. [15] наблюдали положительную корреляцию *Actinobacteria* (*Collinsella*) с АПОЕ rs429358 аллель С и болезнью Альцгеймера, при этом род *Collinsella* подзревают в наличии провоспалительных эффектов

на молекулярном уровне. M. Hou и соавт. [23] отмечают связанный с АПОЕ ε4 рост бактерий типа *Proteobacteria* и семейства *Enterococcaceae* при болезни Альцгеймера. Можно заключить, что генотипы АПОЕ оказывают некоторое влияние на численность микробиома на уровне рода, что опосредованно влияет на риск развития нейродегенеративных заболеваний [15, 23].

Терапевтические подходы при болезни Альцгеймера, направленные на коррекцию микробиоты

Микробиом и питание. Микробиота организма играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера, следовательно, одним из направлений терапии данного заболевания является коррекция микробиоты — изменение количественного и качественного соотношения микроорганизмов. Доказана взаимосвязь характера питания человека, состояния микробиома и развития болезни Альцгеймера, что способствует выделению специальных диет, снижающих риск развития заболевания.

Существует достаточно много исследований, подтверждающих эффективность средиземноморской диеты в профилактике когнитивных нарушений, в том числе болезни Альцгеймера [31, 46]. Например, в работе M.E. Andreu-Reinón и соавт. [8] изучали здоровых участников крупного многоцентрового когортного исследования по деменции (n=16 160). Установлено, что среди всех выявленных случаев деменции (n=459) в 67% было развитие болезни Альцгеймера. После анализа результатов авторы пришли к выводу, что на 20% снижены случаи деменции у групп, придерживавшихся средиземноморской диеты. В другом исследовании T. Ballarín и соавт. [11] выявили взаимосвязь соблюдения средиземноморской диеты и риска развития болезни Альцгеймера (n=512). В ходе данного исследования также было обнаружено улучшение показателей памяти, увеличение объема серого вещества головного мозга, уменьшение отложения τ-белка и β-амилоида у лиц, придерживавшихся диеты. При изменении характера питания происходит смещение соотношения провоспалительных (ассоциированных с болезнью Альцгеймера) и противовоспалительных микроорганизмов в кишечнике.

Так, в работе T.S. Ghosh и соавт. [22] изучили состав микробиоты у пожилых людей до и после годового соблюдения средиземноморской диеты (n=612). Авторы пришли к выводам, что при соблюдении диеты микробиом стабилизировался,

улучшились когнитивные функции, снизились маркеры воспаления — С-РБ и IL-17. По мнению авторов, эти изменения связаны с активным синтезом КЦЖК той микробиотой, которая формируется при соблюдении диеты. Также было установлено, что микробиомы у здоровых людей схожи, а у каждого больного изменены по-своему, а значит установление конкретных видов позволяет вводить «полезные» биотерапевтические агенты для нормализации состояния.

Существуют и другие диеты, эффективные при болезни Альцгеймера, например диета, применяемая при артериальной гипертензии (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH-диета). Объединение средиземноморской диеты и диеты DASH получило название Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND-диеты), которая способна при высокой приверженности снижать риск развития деменции, а следовательно, и болезни Альцгеймера, на 17% [16]. Исследование структуры головного мозга показало значительно меньшее количество отложений β -амилоида и τ -белка в тканях головного мозга у людей, соблюдающих MIND-диету, чем у людей, ее не соблюдающих, или соблюдающих, но с погрешностями [16]. Таким образом, диета способна стать одним из пунктов в терапии болезни Альцгеймера, но необходимы дальнейшие исследования для сбора дополнительных сведений. Стоит отметить, что изменение рациона питания не должно быть основным лечением, а лишь дополнением к терапии за счет своего влияния на микробиоту.

Биотерапевтические препараты. Пробиотики — живые непатогенные микроорганизмы, положительно влияющие на состояние ЖКТ, большинство из которых бифидобактерии и лактобактерии. Колонизируя ЖКТ, пробиотические микроорганизмы увеличивают выработку КЦЖК и жирных кислот с разветвленной цепью, бактериоцинов, антимикробных пептидов и муцина, участвуют в модуляции иммунной системы за счет увеличения иммуноглобулинов и противовоспалительных цитокинов [40]. Они также способствуют регенерации слизистой оболочки кишечника, укрепляя желудочно-кишечный барьер [41]. Данные о влиянии пробиотиков на когнитивные функции хорошо изучены на животных моделях, но в последнее время проводятся крупные исследования, чтобы подтвердить это и у людей. Рассмотрим в представленной таблице исследования, изучавшие эффективность пробиотиков в лечении когнитивных нарушений.

Применение препаратов, содержащих *Bifidobacterium bifidum* BGN4 и *Bifidobacterium longum*, у пожилых людей в течение 12 нед в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании приводило к уменьшению бактерий (*Eubacterium*, *Allisonella* и *Prevotellaceae*), которых авторы называют провоспалительными, к повышению показателей гибкости мышления и значительному увеличению уровня нейротрофического фактора мозга, который, как предполагают авторы, и оказывает влияние на улучшение когнитивных функций [30].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пожилых людей, страдающих легкими когнитивными нарушениями и употребляющих в течение 16 нед *Bifidobacterium breve* A1, значительно улучшилась долговременная и кратковременная память, а также зрительно-пространственная память по сравнению с исходным уровнем [47].

Продление использования *Bifidobacterium breve* до 24 нед в ином рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании привело к подавлению развития атрофии мозга. Интересно, что при анализе профиля микробиоты заметной разницы между группами не было выявлено, хотя если описывать состав микробиоты с учетом шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), то в группе MMSE (<25), характеризующейся более выраженными когнитивными нарушениями, численность *Actinobacteria* и *Bifidobacterium* была ниже, чем во второй группе. С другой стороны, численность *Prevotella*, *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* и *Phascolarctobacterium* оказалась выше, чем в группе MMSE (>25) [9]. Действительно, при болезни Альцгеймера чаще описывают уменьшение содержания *Actinobacteria* [15, 44], увеличение *Phascolarctobacterium* [26], но однозначная роль в качестве провоспалительных или противовоспалительных бактерий за ними не закреплена. Кроме того, обе группы состояли из людей с когнитивными нарушениями разной степени выраженности, а зависимость микробного состава от степени когнитивных нарушений еще не изучалась, что затрудняет оценку данных.

Использование пробиотиков имеет противоречивое мнение. В работе J.F. Krüger и соавт. [32] был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, посвященных болезни Альцгеймера и пробиотическим препаратам. Авторы пришли к выводу, что в исследованиях низкая достоверность доказательств и высокий риск систематической ошибки.

Результаты исследований влияния пробиотиков на когнитивные нарушения

Используемые бактерии в составе пробиотика	Объект изучения	Изменение в составе микробиоты	Влияние на пациентов с болезнью Альцгеймера и их когнитивные функции	Библиографическая ссылка
<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 и <i>Bifidobacterium longum</i> BORI	Пожилые люди, $n=63$	Снижение числа провоспалительных бактерий (<i>Eubacterium</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Clostridiales</i> и <i>Prevotellaceae</i>)	Повышение гибкости мышления и снижение психического стресса за счёт активности нейротрофического фактора мозга	[30]
<i>Bifidobacterium breve</i> A1	Пожилые люди, $n=80$	Состав микробиоты не рассматривали	Улучшение долговременной, кратковременной и зрительно-пространственной памяти	[47]
<i>Bifidobacterium breve</i> A1	Пожилые люди, $n=130$	Не выявили значительных изменений в составе микробиоты	Снижение прогрессирования атрофии мозга	[9]

Более выраженный эффект достигается при использовании синбиотиков, которые содержат и пробиотики, и пребиотики. Пребиотики — это не всасывающийся субстрат для микробиоты, и чаще всего они состоят из неперевариваемых низкомолекулярных углеводов (инулин, лактулоза). Попадая в ЖКТ, они способствуют увеличению таксонов микроорганизмов, производящих КЦЖК, — *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii* [4, 25], таким образом, повышается их выживаемость. Использование синбиотического препарата, ферментированного молока, пациентами с болезнью Альцгеймера ($n=13$) привело к улучшению памяти, внимательности, пространственного восприятия и мышления, коммуникативной и исполнительной функций [43]. Отмечено и снижение провоспалительных цитокинов, АФК и факторов апоптоза, что снижает уровень нейровоспаления и оксидативного стресса при болезни Альцгеймера.

Таким образом, биотерапевтические препараты являются возможным элементом терапии когнитивных изменений при болезни Альцгеймера. Разработка данных препаратов нуждается в более тщательном изучении дозирования, доказательствах эффективности и обоснованности назначения людям с болезнью Альцгеймера, а также в выявлении ограничений применения, так как данное заболевание чаще встречается у пожилых людей, а они являются группой риска по неблагоприятному воздействию биотерапевтических препаратов. Для оценки терапевтического эффекта препаратов необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой, которые позволят подтвердить или опровергнуть имеющиеся данные.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — перенос фекальных микроорганизмов от донора к реципиенту для восстановления кишечного биоценоза. На данный момент проведено недостаточно исследований для определения актуальности

использования данного метода у лиц с болезнью Альцгеймера. Кроме того, у данной методики существует и ряд возможных нежелательных последствий: передача генов резистентности к антибактериальным препаратам, транслокация штаммов бактерий с генами патогенности, транслокация бактериальных токсинов, неидентифицированных бактерий [5, 41]. Наиболее перспективными направлениями с точки зрения безопасности являются постбиотики (нежизнеспособные бактериальные продукты), активные продукты метаболизма, аутопробиотики (чистые культуры микроорганизмов, выделенные от пациента, размноженные и возвращенные пациенту), а также методы генной инженерии [4].

Большинство исследований фекальной микробиоты проведено на животных. В работе Y. Fujii и соавт. [21] стерильным мышам C57BL/6N успешно трансплантировали фекальную микробиоту здоровых людей и людей с болезнью Альцгеймера. По результатам исследования фекальная микробиота от людей с болезнью Альцгеймера повлияла на снижение уровня метаболитов у мышей (ГАМК, таурин, триптофан, тирозин и валин) и когнитивные способности, хотя микробное разнообразие, наоборот, увеличилось. Известно, что ГАМК активно синтезируется такими видами бактерий, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, поэтому их используют для биотерапевтических методов. Таурин, триптофан, тирозин, валин — потенциальные мишени для создания новых лекарственных препаратов, так как их концентрация коррелирует с наличием болезни Альцгеймера. Таким образом, подобное применение фекальной микробиоты на мышах доказывает возможность изменения когнитивного статуса путем транслокации микробиоты.

Описываются результаты применения ТФМ у людей. В работе S.H. Park и соавт. [39] рассмотрен клинический случай лечения пациентки с болезнью Альцгеймера и *Clostridium difficile*-

ассоциированной инфекцией (*Clostridium Difficile* Infection, CDI) с помощью фекальной микробиоты, что привело к улучшению когнитивных функций. Оценку последних проводили за 1 мес до и через 1 мес после ТФМ с помощью MMSE, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и клинической рейтинговой шкалы деменции (Clinical Dementia Rating, CDR). Ее показатели до ТФМ составляли MMSE — 15, MoCA — 11, CDR — 1. Было проведено две трансплантации с разницей в 3 мес. Результат спустя 1 мес после первой процедуры составил MMSE — 18, MoCA — 12, CDR — 1, а через 1 нед после второй MMSE — 20, MoCA — 17 и CDR — 0,5, что говорит о значительном улучшении когнитивных функций. Подобные клинические случаи показывают возможность использования ТФМ в качестве терапии болезни Альцгеймера.

Выводы

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что роль микробиоты при болезни Альцгеймера связана с развитием нейровоспалительных изменений. Микробиота способна оказывать прямое воздействие на нервную систему через блуждающий нерв и опосредованное — через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны с цитокин-опосредованным иммунным ответом и за счет участия в хроническом воспалении, накоплении патогенетически значимых для болезни Альцгеймера τ -белков, активации микроглии.

Кроме того, состав микробиоты у людей с болезнью Альцгеймера и без нее отличается, в разном соотношении выделяются активные метаболиты, имеющие значение в развитии болезни. Эти изменения генетически обусловлены и связаны с аллелями *APOE*, в частности $\epsilon 4$, которые влияют на изменение состава микробиоты. Появляются данные о том, что короткоцепочечные жирные кислоты могут оказывать не только защитное, но и провоспалительное действие, способствуя отложению β -амилоида. Подтверждается, что микробиота при болезни Альцгеймера способствует развитию оксидативного стресса, накоплению холестерина, который связывается с предшественниками β -амилоида. Отмечается, что микробное разнообразие различно у людей с болезнью Альцгеймера и без нее, что позволяет разрабатывать терапевтические подходы, мишенью которых является микробиота.

Изучение способов лечения болезни Альцгеймера остается актуальной проблемой. Эффективность применяемых в настоящее время методов

терапии, направленных на изменение качественного и количественного состава микробиоты, не всегда имеет однозначные результаты. Но так как связь между микробиотой и головным мозгом доказана, то разработка новых терапевтических подходов и изучение уже имеющихся остаются перспективными направлениями развития.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бредесен Д.Е. Протокол Альцгеймера: первая научная программа, позволяющая сохранить когнитивные функции мозга и восстановить утраченные прежде навыки (пер. с англ.). М.: Эксмо, 2022.
2. Булгакова С.В., Романчук Н.П., Помазанова О.С. Психонейроиммуноэндокринология и иммунный гомеостаз: ось кишечника – головной мозг, ожирение и когнитивные функции // Бюл. науки и практики. 2020. Т. 6, № 12. С. 124–154. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/15>.
3. Еременко И.И. Как микробиота кишечника влияет на функционирование центральной нервной системы: механизмы участия микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера // Международ. науч.-исслед. жур. 2020. Т. 6–2. № 96. С. 101–106. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.057>.
4. Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома // Архивъ внутренней мед. 2022. Т. 12, № 5 (67). С. 341–351. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351>.
5. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций) // Тер. арх. 2021. Т. 93, № 2. С. 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>.
6. Aldana-Hernández P., Leonard K.A., Zhao Y.Y. et al. Dietary Choline or Trimethylamine N-oxide Supplementation Does Not Influence Atherosclerosis Development in Ldlr^{-/-} and Apoe^{-/-} Male Mice // J. Nutr. 2020. Vol. 150, № 2. P. 249–255. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz214>.
7. Alexandrov P., Zhao Y., Li W., Lukiw W. Lipopolysaccharide-stimulated, NF- κ B-, miRNA-146a- and miRNA-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain // Folia Neuropath. 2019. Vol. 57, № 3. P. 211–219. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.88449>.
8. Andreu-Reinón M.E., Chirlaque M.D., Gavrila D. et al. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study // Nutrients. 2021. Vol. 13, № 2. P. 700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>.
9. Asaoka D., Xiao J., Takeda T. et al. Effect of probiotic bifidobacterium breve in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Alzheimer's Dis. 2022. Vol. 88, № 1. P. 75–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>.
10. Bairamian D., Sha S., Rolhion N. et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease // Movel. Neurodeg. 2022. Vol. 17, № 1. P. 1–23. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00522-2>.
11. Ballarín T., Melo van Lent D., Brunner J. et al. Mediterranean diet, Alzheimer disease biomarkers and brain atrophy in old age // Neurology. 2021. Vol. 96, № 24. P. e2920–e2932. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012067>.
12. Barrea L., Muscogiuri G., Frias-Toral E. et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota // Critical Rev. Food Sci. Nutr. 2021. Vol. 61, № 18. P. 3066–3090. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1792826>.
13. Benichou Haziot C., Birak K.S. Therapeutic Potential of Microbiota Modulation in Alzheimer's Disease: A Review of Preclinical Studies // J. Alzheimer's Dis. Rep. 2023. Vol. 7, № 1. P. 415–431. <https://doi.org/10.3233/ADR-220097>.

14. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis // *Front. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>.
15. Cammann D., Lu Y., Cummings M. J. et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, № 1. P. 5258. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31730-5>.
16. Chen H., Dhana K., Huang Y. et al. Association of the Mediterranean Dietary Approaches to Stop Hypertension Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet with the Risk of Dementia // *J.A.M.A. Psychiat.* 2023. Vol. 80, № 6. P. 630–638. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0800>.
17. Colombo A.V., Sadler R.K., Llovera G. et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition // *Elife.* 2021. Vol. 10. P. e59826. <https://doi.org/10.7554/eLife.59826>.
18. Connell E., Le Gall G., Pontifex M.G. et al. Microbial-derived metabolites as a risk factor of age-related cognitive decline and dementia // *Molec. Neurodegener.* 2022. Vol. 17, № 1. P. 43. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00548-6>.
19. Constantino-Jonapa L.A., Espinoza-Palacios Y., Escalona-Montaño A.R. et al. Contribution of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) to Chronic Inflammatory and Degenerative Diseases // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, № 2. P. 431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020431>.
20. Ehtezazi T., Rahman K., Davies R., Leach A.G. The Pathological Effects of Circulating Hydrophobic Bile Acids in Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis. Rep.* 2023. Vol. 7, № 1. P. 173–211. <https://doi.org/10.3233/adr-220071>.
21. Fujii Y., Nguyen T. T. T., Fujimura Y. et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease // *Biosci. Biotech. Biochem.* 2019. Vol. 83, № 11. P. 2144–2152. <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1644149>.
22. Ghosh T.S., Rampelli S., Jeffery I.B. et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries // *Gut.* 2020. Vol. 69, № 7. P. 1218–1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319654>.
23. Hou M., Xu G., Ran M. et al. APOE- ϵ 4 carrier status and gut microbiota dysbiosis in patients with Alzheimer disease // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 619051. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.619051>.
24. Huang Y., Wu J., Zhang H. et al. The gut microbiome modulates the transformation of microglial subtypes // *Molec. Psychiat.* 2023. Vol. 28, № 4. P. 1611–1621. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02017-y>.
25. Hughes R.L., Alvarado D.A., Swanson K.S., Holscher H.D. The prebiotic potential of inulin-type fructans: a systematic review // *Adv. Nutr.* 2022. Vol. 13, № 2. P. 492–529. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab119>.
26. Hung C.C., Chang C.C., Huang C.W. et al. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis // *Aging (Albany NY).* 2022. Vol. 14, № 1. P. 477. <https://doi.org/10.18632/aging.203826>.
27. Jiang Y., Li K., Li X. et al. Sodium butyrate ameliorates the impairment of synaptic plasticity by inhibiting the neuroinflammation in 5XFAD mice // *Chem. Biol. Interact.* 2021. Vol. 341. P. 109452. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109452>.
28. Jungbauer G., Stähli A., Zhu X. et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease — A causative relationship? // *Periodontology.* 2000. 2022. Vol. 89, № 1. P. 59–82. <https://doi.org/10.1111/prd.12429>.
29. Kesika P., Suganthi N., Sivamaruthi B.S., Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease // *Life Sci.* 2021. Vol. 264. P. 118627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>.
30. Kim C.S., Cha L., Sim M. et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *J. Gerontol.* 2021. Vol. 76, № 1. P. 32–40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>.
31. Kincaid H.J., Nagpal R., Yadav H. Diet-Microbiota-Brain Axis in Alzheimer's Disease // *Ann. Nutr. Metab.* 2021. Vol. 77. Suppl. 2. P. 21–27. <https://doi.org/10.1159/000515700>.
32. Krüger J.F., Hillesheim E., Pereira A.C.S.N. et al. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrit. Rev.* 2021. Vol. 79, № 2. P. 160–170. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa037>.
33. Liu Q., Xi Y., Wang Q. et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model via regulating the gut microbiota-brain axis // *Brain Behav. Immunol.* 2021. Vol. 95. P. 330–343. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.005>.
34. Liu S., Gao J., Zhu M. et al. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment // *Molec. Neurobiol.* 2020. Vol. 57, № 12. P. 5026–5043. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>.
35. Luca M., Di Mauro M., Di Mauro M., Luca A. Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress // *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019. P. 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/4730539>.
36. Ma X., Shin Y.J., Yoo J.W. et al. Extracellular vesicles derived from *Porphyromonas gingivalis* induce trigeminal nerve-mediated cognitive impairment // *J. Adv. Res.* 2023. Vol. 54. P. 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.02.006>.
37. Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H.M. et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut // *Proc. Nutr. Soc.* 2021. Vol. 80, № 1. P. 37–49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>.
38. O'Leary O.F., Ogbonnaya E.S., Felice D. et al. The vagus nerve modulates BDNF expression and neurogenesis in the hippocampus // *Europ. Neuropsychol.* 2018. Vol. 28. P. 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.004>.
39. Park S.H., Lee J.H., Shin J. et al. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report // *Curr. Med. Res. Opin.* 2021. Vol. 37. № 10. P. 1739–1744. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1957807>.
40. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F. J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10. P. S49–S66. <https://doi.org/10.1159/000515700>.
41. Shabbir U., Arshad M. S., Sameen A., Oh D. H. Crosstalk between gut and brain in Alzheimer's disease: the role of gut microbiota modulation strategies // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, № 2. P. 690. <https://doi.org/10.3390/nu13020690>.
42. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication // *Front. Endocr.* 2020. Vol. 11. P. 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
43. Ton A.M.M., Campagnaro B.P., Alves G.A. et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. Vol. 1. P. 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/2638703>.
44. Uceda S., Echeverry-Alzate V., Reiriz-Rojas M. et al. Gut Microbial Metabolome and Dysbiosis in Neurodegenerative Diseases: Psychobiotics and Fecal Microbiota Transplantation as a Therapeutic Approach — A Comprehensive Narrative Review // *Int. J. molec. Sci.* 2023. Vol. 24, № 17. P. 13294. <https://doi.org/10.3390/ijms241713294>.
45. Varesi A., Pierella E., Romeo M. et al. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: From diagnosis to treatment // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 3. P. 668. <https://doi.org/10.3390/nu14030668>.
46. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee et al. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019. Vol. 96.
47. Xiao J., Katsumata N., Bernier F. et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Alzheimer's Dis.* 2020. Vol. 77, № 1. P. 139–147. <https://doi.org/10.3233/JAD-200488>.

48. Xie J., Cools L., Van Imschoot G. et al. Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling // J. Extracell. Vesicles. 2023. Vol. 12, № 2. P. 12306. <https://doi.org/10.1002/jev2.12306>.

49. Zhong S R., Kuang Q., Zhang F. et al. Functional roles of the microbiota-gut-brain axis in Alzheimer's disease: Implications of gut microbiota-targeted therapy // Translat. Neurosci. 2021. Vol. 12, № 1. P. 581–600. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0206>.

Поступила в редакцию 20.03.2024

После доработки 27.04.2024

Принята к публикации 20.05.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 442–452

D.R. Tursumetova¹, Yu. Khan¹, L.V. Tkacheva¹, K.P. Rayevskii²

THE ROLE AND FEATURES OF THE GUT MICROBIOTA IN ALZHEIMER'S DISEASE

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

Alzheimer's disease causes gradual, persistent deterioration of cognitive function in the elderly, causing social and economic damage to society. Over the past decades, mankind has made significant progress in the study of Alzheimer's disease, but there are no methods to fully control the disease. The lack of effectiveness of existing treatment methods emphasizes the need to search for new approaches. The present review is devoted to the study of the latest data regarding the role of microbiota in the mechanisms of formation and progression of Alzheimer's disease, possible therapeutic ways to influence the processes of neurodegeneration through microbiota and taking into account identified relationships. The article considers the axis gut microbiota – brain as a link in the pathogenesis of neuroinflammation. New data on the influence of gut microbiota on neurodegenerative processes through metabolic, nervous, and immune mechanisms is analyzed. New data reveals correlations between microbiota specifics and the origin and/or progression of Alzheimer's disease, expanding the understanding of disease pathogenesis. The role of the oral microbiota in neurodegeneration processes is mentioned, emphasizing the diverse mechanisms of this disease. Available therapies for Alzheimer's disease are discussed, including probiotics and prebiotics, fecal microbiota transplantation, and dietary correction.

Key words: gut microbiota – brain axis, Alzheimer's disease, gastrointestinal microbiome, neuroinflammation, up-to-date review

Л.В. Токарская¹, О.И. Дорогина¹, М.Ф. Борисенков²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КИНОТЕРАПИИ В ПСИХОКОРРЕКЦИОННОЙ РАБОТЕ С ПОЖИЛЫМИ ЛЮДЬМИ*

¹ Уральский гуманитарный институт Уральского федерального университета, 620000, Екатеринбург, пр. Ленина, 51, e-mail: dorogina_olga@mail.ru; ² Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 50

В статье рассмотрены возможности кинотерапии в работе с лицами пожилого и старческого возраста. Обсуждена ее методика в различных формах, категории фильмов, которые можно просматривать с клиентами, приводятся примеры с аннотациями 21 кинокартины. В работе представлены результаты кинотерапии в ходе индивидуальной и групповой работы с пожилыми людьми. В групповой консультации на базе Комплексного центра социального обслуживания населения Кировского района Екатеринбурга приняли участие 7 женщин пожилого возраста. Результатом работы стала возможность расширения временной и жизненной перспектив у участников, попытка переосмысления собственных взглядов и поведенческих паттернов. Опыт использования кинотерапии показал возможность ее применения в геронтопсихологической практике, ее значительный потенциал и широту вариантов терапии. Полученные результаты могут лечь в основу разработки психокоррекционных программ по теме, а также серии исследований.

Ключевые слова: кинотерапия, психокоррекция, геронтопсихология, пожилой и старческий возраст

В последние годы на уровне государства и общества особое внимание уделяется вопросам сопровождения и сохранения активного долголетия в отношении лиц пожилого и старческого возраста. Такая работа требует комплексного междисциплинарного подхода, включающего медицинскую, социальную и психологическую поддержку. В Геронтологическом обществе при РАН разрабатывается концепция создания и развития в России государственной системы комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения, основанная на использовании «биопсихосоциальной модели функционирования и ограничения жизнедеятельности при текущей оценке психофизиологического состояния пожилых граждан» [1].

Активное развитие геронтопсихологии способствует поиску и апробации различных психокор-

рекционных подходов, которые могут быть эффективны в отношении лиц данного возраста. Среди них особое место занимают арт-терапевтические техники, включающие гарденотерапию, танцевальную, фото-, библио- и кинотерапию [3].

Кинотерапия — это современное направление психокоррекции с использованием кино. Данный метод объединяет культуру, искусство и психологию в достаточно действенный инструмент самопознания и личностного развития [4, 5].

Психокоррекционное воздействие кинотерапии сходно с влиянием библиотерапии, при которой используются книги, однако кинотерапия может быть доступна более широкому кругу пожилых людей, поскольку не требует желания и умения читать и является более простой как по способу освоения, так и по доступности восприятия. Фильм содержит не только фабулы, сюжет, но и визуальный ряд, музыкальное сопровождение, поэтому оказывает влияние на человека интенсивнее и быстрее, чем прочитанная книга. Режиссерская идея, игра актеров, музыкальное сопровождение, спецэффекты являются мощными инструментами передачи и активации определенных смыслов, в связи с чем кинотерапию активно используют в процессе психологической реабилитации и коррекции [4].

Кино любят практически все люди, поскольку во время просмотра фильма человек погружается в особый мир, отвлекаясь от того, что может беспокоить его в повседневной жизни. Также в последние годы выявлено и активно изучается психологическое воздействие кино в контексте нарративного влияния в рамках теории транспортировки [7, 10]. Авторы показывают, что вовлеченность и погруженность в нарратив способствуют усилению его психологического воздействия, что может даже приводить

* Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) по научному проекту № 24-28-01409 «Фундаментальные подходы к проектированию сенсорно-благополучных сред для людей с ограниченными возможностями здоровья».

к изменению связанных с содержанием нарратива убеждений [7]. Фильмы способны не только вызывать позитивные чувства, но и облегчают доступ к собственным переживаниям человека.

Одним из преимуществ кинотерапии является доступность ее проведения практически в любых условиях, в различных учреждениях. Во время киносеансов можно не просто смотреть фильм, но и работать над собой, улучшать свое психологическое состояние, учиться видеть радость жизни.

В кинотерапии фильм используют как способ самопознания и раскрытия внутренних резервов личности, как средство эффективной саморегуляции, как инструмент налаживания межличностных и межгрупповых взаимоотношений и др. Кино отображает реальную жизнь, и очень часто в героях, событиях и ситуациях фильмов пожилые люди узнают себя и своих близких. Каждый человек (с помощью психолога или самостоятельно) может найти ответ на собственный вопрос, так как видение и интерпретация столь же неповторимы, как и индивидуальность.

В ходе киносеанса можно выявить слабые места, узнать, что именно включает одни и те же автоматические реакции, заставляющие совершать раз за разом сходные ошибки. С помощью кино можно научиться применению новых, более адекватных подходов к решению каких-либо жизненных вопросов, отвечать на различные вызовы окружающей среды другим, неожиданным, даже для самого человека, способом. Также этот метод позволяет лучше понять свое тело, как и на какие семантические послания оно реагирует, какой орган, часть тела или весь организм отвечает на то или иное действие.

Кинотерапию используют как метод воздействия в ситуации, когда у человека есть проблема (болезнь, стресс, кризис в семье или жизни или другое) и он хочет с нею справиться (исцелиться). В ходе просмотра фильма и последующего обсуждения с психологом пожилой клиент мобилизует свои силы для более гармоничного и оптимального решения текущей жизненной задачи.

Данный подход предоставляет широкие возможности для диагностики, самодиагностики и коррекции бессознательной сферы личности. На киносеансах участники могут, сочетая эстетическое и интеллектуальное удовольствие, решать личностные задачи, используя в качестве стимульного материала фильмы. В процессе просмотра кинофильма и анализа собственного эмоционального восприятия образов пожилой человек (при сохран-

ности когнитивных процессов) исследует свои личностные особенности и выявляет бессознательные поведенческие паттерны. И вслед за этим становится возможным переход к сознательной коррекции своих собственных действий и осознанным изменениям в жизни.

Цель кинотерапии — научить зрителя быть внимательным к своему образу мышления и сделанным выборам потому, что на их основе строится его собственная жизнь. Важным представляется проверить у каждого из участников его способность взаимодействовать с реальностью. Насколько человек эмоционально захвачен фильмом, настолько он обладает инструментом сравнения, позволяющим раскрыть себя самому себе.

Просмотр кинофильма, захватывающего в той или иной степени группу людей, вызывает ослабление «сверх-Я» как культурного, моралистического элемента, как внутренней преграды, поскольку зрители понимают, что их переживания, реакции и высказывания относятся к вымышленной реальности. С «Я» снимается ответственность за происходящее, и определенная часть бессознательного раскрывается. Истинной картиной является то, что спровоцировано действием кинофильма. Важно уточнять, какие эмоции, чувства, ощущения испытывают участники кинопоказа. Яркий психоэмоциональный материал определяет психологическое состояние жизни человека. Это соотносится с реальностью, которую проживает пожилой человек в обычной жизни.

Кинотерапия представляет собой не стороннее наблюдение, а живое соучастие в происходящем, когда каждый погружается в круговорот событий с единственной целью распознать себя и определить, действует ли он с позиции своих комплексов или руководствуется собственным бытием.

В процессе кинотерапии важно понять, что именно привлекает человека. Так, если его увлекает сюжет или образ, то он такой же, как и увиденное. Если зритель никак не связан с этим образом, то он и не пойдет за ним, не откликнется на него. Иное, отличающееся от человека, не может повести за собой. Всё то, что его затрагивает, влечет, вызывает тем или иным способом эмоции, то есть «действует внутри», идентифицирует индивида.

Важной отличительной чертой кинотерапии является ее способность очень быстро устранять негативные эмоции, заменяя их позитивными, что продуктивно сказывается на всех сферах жизни человека. Таким образом, с помощью кинотерапии участники могут:

- эмоционально отреагировать на актуальные чувства и переживания;

- разрешить свою трудную ситуацию и найти больше сил, чтобы выйти из нее;
- расширить временную перспективу, представляющую собой «бессознательный процесс, посредством которого непрерывные потоки личного и социального опыта распределяются по временным категориям или временным рамкам», помогающим придать этим событиям порядок, согласованность и смысл [11];
- осознать и переосмыслить свои цели и потребности действий, чувств, важных для построения собственной жизни;
- увидеть свою внутреннюю силу;
- развивать способность анализировать ситуации и быть честным перед собой в своих чувствах и поступках, чтобы управлять своей жизнью, увеличивать возможность выбора;
- развивать способность выражать свои чувства и сопереживать;
- помочь побудить себя к действиям;
- пережить горе или утрату;
- справиться с неуверенностью и обрести новую перспективу в понимании красоты и жизни в целом;
- исследовать свои личностные особенности и поведенческие паттерны;
- переоценить и скорректировать свои действия и действия родных и знакомых;
- познать себя и раскрыть внутренние резервы личности;
- повысить навыки саморегуляции;
- наладить межличностные и межгрупповые взаимоотношения;
- начать свой путь к осознанным изменениям поведения и многое другое.

В зависимости от запроса, уровня культуры, степени самопонимания участников сеанса можно реализовывать разные виды кинотерапии. Так, при клинической терапии больше внимания уделяют чувствам и переживаниям. Кинотерапия, ориентированная на развитие или сохранение навыков, предполагает отстраненный просмотр и т. д.

Сеансы кинотерапии организуют в групповой или индивидуальной форме в ходе частного консультирования, а также в домах престарелых, психоневрологических интернатах, реабилитационных центрах, лечебных, культурных и досуговых учреждениях. При этом в группе можно просматривать фильмы, которые интересны и актуальны широкому кругу зрителей: о смысле жизни, отношениях с людьми, планах и т. д. В некоторых случаях могут быть организованы индивидуальные

киносеансы или сеансы в мини-группах, когда проблема актуальна для конкретных клиентов — отношения с выросшими детьми, с противоположным полом и др.

Процедура кинотерапии включает вводную лекцию о том, что такое кинотерапия, как смотреть фильм, на что обращать внимание (например, эмоциональные и физиологические переживания; образы и стили поведения героев, которые кажутся неприемлемыми; позитивность или негативность динамики фильма и музыки; стереотипы, которые разыгрываются героями, и т. д.).

Далее кино просматривают с пожилым зрителем или группой. Сразу после этого происходит спонтанное обсуждение. Участники в кругу высказывают мысли и чувства, вызванные затронутыми эпизодами фильма. Особое внимание уделяют эмоциональным реакциям, переживаниям и личным размышлениям. Далее следует обсуждение, при котором анализируют героев, ощущения при просмотре, ситуацию, конфликт, изображенный в киноленте. Каждый озвучивает, что он получил от просмотра, что понял для себя, что вынес.

Участники высказывают мысли и чувства, вызванные затронутыми эпизодами и героями фильма. Выделяют следующие уровни анализа кинофильмов:

- интерпретация сюжета, погружение в метафору, совместное эстетическое переживание;
- работа с символами и их возможными смыслами;
- проекция как основной механизм восприятия киноматериала;
- спонтанное обсуждение.

Обобщение результатов обсуждения проводит психолог. Он помогает участникам проанализировать свои жизненные ситуации, осознать собственные актуальные потребности и задачи, препятствия и возможности.

Затем излагают содержание фильма, как оно задумывалось автором. Внимание зрителей обращают на сделанные ими утверждения, расходящиеся с реальным содержанием картины.

Участники имеют возможность принять решение о дальнейших действиях, ведущих к удовлетворению своих задач и потребностей. Например: если они переживают, так или иначе вовлекаясь в происходящее на экране действие, погружаясь в нарратив, то необходимо понять, насколько важны, что собой представляют данные эмоции в жизни этих людей. Психолог совместно с участниками группы или индивидуально анализирует, что им дает конкретная

эмоция, какую пользу такое переживание приносит их существованию. Значимым является понимание того, способствуют ли они собственной самореализации, отождествляя себя с конкретным образом.

В процессе кинотерапии, в зависимости от особенностей реагирования, человек может выявить важные для своей жизни моменты.

Забывание, «невидение» определенных сцен или персонажа кинофильма позволяет понять, что «Я» отталкивает всё то, что доставляет боль и способно вступить в конфликт с принципами самоутверждения данного субъекта. То, какой образ фильма или стиль поведения героев неприемлем, неприятен для субъекта и вызывает чувство неловкости — определяет процесс компенсации.

Проекция. У каждого есть точка наблюдения, точка отсчета, из которой человек строит проекцию. Проблема возникает в отношении субъекта к реальному объекту. Можно определить, соответствует ли мировоззрение, образ жизни и мышление зрителя реальности жизни.

При просмотре кинофильма иногда человеку становится скучно, что может указывать на то, что вытеснен слишком значительный пласт. Также определенная сцена или персонаж могут вызвать у зрителя ассоциации с личными переживаниями или «забытыми» воспоминаниями, которые с помощью кинотерапии могут быть вербализованы и поняты, что расширяет горизонты его сознания.

Во время кинотерапии обсуждают «вымышленную» действительность, поэтому она не такая тяжелая, как реальность, конкретная ситуация, и каждый участник может потренироваться в критическом пересмотре собственной жизни. Истинной кинокартиной является то, что спровоцировано действием кинофильма. Важно понять, какие эмоции, чувства, ощущения возникли у человека во время просмотра, поскольку именно они и показывают его личностные особенности.

Если фильм просматривают в ходе индивидуальной консультации, то структура работы будет сходной, отсутствует только этап группового обсуждения, что, с одной стороны, может несколько сузить количество эмоциональных реакций, представлений о причинах и особенностях поведения героев и так далее, а с другой — позволит осуществлять более глубокую и детальную проработку переживаний конкретного клиента.

Может быть реализован и просмотр фильма в одиночестве, например в качестве домашнего задания, что также способно дать хороший эффект, если психологом подготовлены вопросы, замечания

о том, на что следует обратить особое внимание, и есть возможность позже обсудить картину.

Кинотерапия как ресурс самопомощи также реализуется, когда человек случайно или намеренно смотрит кинофильм, содержание которого откликается актуальной для него ситуации. В этом случае можно говорить о ненаправленном психокоррекционном воздействии. Такой подход тоже позволяет человеку переосмыслить собственный внутренний мир, расширить возможности сознания. Материал фильма может использоваться им как средство выявления «скрытых» мотивов и подсознательных установок, искажающих восприятие реальности.

Таким образом, в зависимости от поставленных задач и вопросов выбирают фильм, отражающий жизнь человека и побуждающий к развитию и переосмыслению. Кинофильм должен взволновать зрителя, эмоции должны быть созвучны его внутреннему запросу. Для кинотерапии можно использовать любой фильм, но самым привлекательным является тот, который соответствует по содержанию обсуждаемой проблематике, понравился и вызвал определенный отклик, дискуссии. Это расширяет возможности работы с материалом.

В качестве основы психотерапевтической работы применяют следующие приемы [4]:

- децентрацию, взгляд на проблемную ситуацию как открывающую новые возможности, рассмотрение вариантов решения проблемы и выбора моделей поведения;
- реконструкцию нарушенных межличностных отношений, примеры нормы диалога в общении создают желание использовать их в своей жизни, развивают эмпатию, учат состраданию к другим и себе, терпимости и принятию других такими, какие они есть;
- переосмысление жизненных целей и постановка новых на основе осознания самоограничительных убеждений, определения того, что действительно является важным для пожилого человека;
- повышение самооценки благодаря обретению умения видеть себя в новом свете, принимать себя, открывать в себе новое;
- трансформацию чувств пожилых людей от тревоги, страхов и депрессии к надежде и вдохновению;
- осознание неэффективного ролевого поведения, ориентация на конструктивные ролевые модели и обучение соответствующему поведению;
- переживание утраты и неразрешенного горя на основе кристаллизации позитивного опыта и примирения со смертью и своим прошлым.

Для кинотерапии часто используют фильмы режиссеров, считающихся классиками мирового кинематографа, — Ф. Феллини, М. Антониони, А. Курасавы, А. Хичкока, А. Тарковского, П. Чухрая, Н. Михалкова, Э. Рязанова и др. Фильмы могут быть художественными и документальными, представляющими любой жанр.

Значимым является правильный отбор. Так, многие пожилые люди любят фильмы, которые они смотрели в юности. Это и известный сериал про Анискина, и культовая лента «Иван Васильевич меняет профессию», и «Любовь и голуби». Атмосферу 70-х гг. прошлого века помогут восстановить такие фильмы, как «Москва слезам не верит», «Служебный роман», «Покровские ворота» и др. При этом необязательно выбирать только известные киноленты, есть прекрасные картины, не ставшие популярными, но тем не менее заслуживающие внимания.

Многие пожилые люди интересуются и новинками кино. Так, сравнительно новые фильмы: «Метро», «1+1», «Воды слонам», «Выживая с волками», «Жизнь Пи» и многие другие также будут интересны пожилым людям и при этом не вызовут у них негативных эмоций. Мужчины отдают предпочтение детективам, а также лентам с напряженным сюжетом, а дамам больше нравятся мелодрамы. Конечно, вкусы у людей индивидуальны, поэтому стоит учитывать их особые предпочтения.

После анализа более 80 фильмов, героями которых являются люди пожилого и старческого возраста, нами сделана подборка, систематизированная по проблемам, являющимся особо значимыми в процессе консультирования пожилых людей, а также отражающим ключевые геронтостереотипы, существующие в обществе [6, 9]. Среди тем — планы на будущее и временная перспектива, отношения с детьми, с противоположным полом, востребованность на работе, отношения с домашним животным и др. Описание фильмов приводится в формате аннотаций для того, чтобы вызвать у читателя статьи желание их посмотреть.

1. Планы на будущее, сбалансирование временной перспективы. Многие пожилые люди считают, что в их возрасте уже нельзя ничего сделать и многие планы останутся нереализованными, что значительно влияет на их состояние и качество жизни. При этом, согласно концептуальной модели R.G. Zimbardo и J.N. Boyd, лица с прошлой негативной и настоящей фаталистической временной перспективой более подвержены депрессии [12], а лица с настоящей гедонистической временной

перспективой — эмоциональному стрессу [8]. Это же подтверждается исследованиями, проведенными в отношении лиц пожилого возраста [2], показавшими, что люди со сбалансированной временной перспективой проявляют наиболее высокий уровень устойчивости к психоэмоциональному стрессу, вызванному пандемией COVID-19. То есть пожилые люди, способные «эффективно переключаться между временными перспективами в зависимости от особенностей задачи, ситуационных соображений и личных ресурсов, вместо того, чтобы склоняться к конкретной временной перспективе, которая не позволяет адаптироваться к различным ситуациям» [12], являются наиболее устойчивыми к воздействию эмоционального стресса. Ресурсы кинотерапии способны повлиять на возможность сбалансировать временную перспективу у пожилых людей.

Для работы с темой можно использовать мультфильм «Вверх», режиссеры П. Доктер, Б. Питерсон (2009), где главный герой — Карл Фредриксен прожил долгую жизнь, но многое не успел, потому что не было денег, времени и сил. Вместе с женой он год за годом откладывал заветное путешествие в Южную Америку на потом. Уже после смерти супруги 78-летний Карл хочет выполнить данное ей обещание. Он привязывает к своему маленькому домику тысячу воздушных шаров и отправляется в путь, случайно прихватив с собой попутчика — болтливого и любопытного мальчика. Так начинается история приключений в экзотической стране, которая покажет, что никогда не поздно идти навстречу мечте и пытаться изменить свою жизнь.

«День сурка», режиссер Г. Рамис (1993), герой которого не является пожилым человеком, однако сюжет часто вызывает отклик у данной категории зрителей, поскольку многие из них, особенно те, кто проживает в домах престарелых, считают, что их жизнь напоминает «день сурка» своим однообразием. Герой фильма Фил Коннорс — метеоролог, работающий на телевизионном канале, является достаточно циничным человеком, уставшим от однообразной работы. Он приехал в небольшой город Панксатони, чтобы провести репортаж с праздника «День сурка», где уже неоднократно бывал, и испытывает от этого скуку. Поселившись в гостинице, утром 2 февраля Фил просыпается, проводит репортаж и возвращается в гостиницу, рассчитывая поскорее вернуться домой. Однако из-за бурана он не может уехать и вынужден остаться в городке. Наутро он неожиданно обнаруживает, что на календаре снова 2 февраля и вокруг него происходят

те же события, что и вчера, и так повторяется многократно. Главный герой безуспешно обращается к врачам, начинает хулиганить, объедается сладостями, знакомится с девушкой, грабит инкассаторов и даже пытается покончить жизнь самоубийством. В это же время он сближается со своей коллегой Ритой, начинает долгий путь к самосовершенствованию, и вот наступает день, который он полностью посвящает добрым поступкам. На следующее утро, наконец, наступает 3 февраля.

Этот фильм был рекомендован к просмотру в ходе двух индивидуальных консультаций. Первая была проведена для мужчины 75 лет с высшим образованием, ведущего достаточно активный образ жизни, работающего, имеющего семью. Цель — уточнение особенностей организации жизни пожилого человека и степени удовлетворенности этим. После просмотра картины он обратил внимание, что чувствует себя, как герой этого фильма, и сравнил это с жизнью «белки в колесе». Он уточнил, что его день состоит из совершенно одинаковых действий и поступков, что его очень напрягает. В то же время, данный фильм был рекомендован к просмотру другому клиенту 65 лет, работающему в той же сфере. Коллега, напротив, нашел содержание фильма достаточно жизнеутверждающим, поскольку, на его взгляд, ритмичность жизни заложена в генах и нужно лишь ее правильно воспринимать. С его точки зрения, в картине есть глубокие мысли, перекликающиеся с идеей о том, что душевное равновесие можно приобрести благодаря умению находить позитивные моменты не только в своих мыслях о предстоящих событиях, но и в повседневной жизни, в текущих моментах и приятных воспоминаниях. Сосредоточение же только на планах на будущее часто приводит к психологическим проблемам, особенно у лиц старшего поколения. Результат — у пожилых людей появилась возможность осмысления своей жизни, тех моментов, которыми она наполнена, пересмотром некоторых из них в сторону большей осознанности и содержательности. Таким образом, проведенная работа показала не только значимость обсуждения фильмов в контексте решения различных запросов пожилых клиентов, но и неоднозначность реакции на каждый конкретный фильм, в том числе с учетом конкретного возраста и реальной жизненной ситуации.

2. Изменения в жизни пожилых людей и вокруг них происходят, и их иногда трудно понять и переосмыслить, начать жить в новой реальности.

Фильм «Отель „Мэриголд“: лучший из экзотических», режиссер Д. Мэдден (2011), в кото-

ром группа британских пенсионеров решают, что лучшим местом для отдыха от мирской суеты станет отель в Индии. На брошюрах место выглядит великолепно, а цены там гораздо ниже европейских, и герои отправляются в путь. Шумная и экзотическая Индия сильно шокирует чопорных британцев, однако все оказывается совсем не так феенебельно, как на красочных фото. Тем не менее, чужая страна со всем своим многообразием помогает пенсионерам снова почувствовать вкус жизни.

Фильм «Гран Торино», режиссер К. Иствуд (2008), — история пенсионера Уолта Ковальски показывает, как стремительно меняется мир. Когда-то герой фильма участвовал в Корейской войне и жил в пригороде среди таких же как он добропорядочных белых американцев. Но теперь его район заселен мигрантами, и уже он выглядит здесь чужим. После смерти жены в его жизни остались только собака, машина и ружье. Дети хотят сдать его в дом престарелых, однако неожиданно для самого себя Уолт становится покровителем семьи мигрантов из Кореи, которым угрожает уличная банда. В пожилом возрасте герой находит отдушину в людях, которых когда-то презирал. И если уж такой упрямец, как Ковальски, изменил свое мнение, то и другие пожилые люди способны это сделать.

3. Отношения с противоположным полом. Зачастую социум и сами пожилые люди считают, что это уже недоступная для них тема.

Фильм «Простые сложности», режиссер Н. Мейерс (2009), демонстрирует, что «любви все возрасты покорны». В нем показана пара, которая распалась после 20 лет брака. Герой успевает жениться на молодой, однако внезапно понимает, что страсть к бывшей жене до сих пор не угасла. Другой комедией того же режиссера про отношения в зрелом возрасте является «Любовь по правилам и без» (2003), а также мелодрама «Весенние надежды», режиссер Д. Френкель (2012), герои которой утратили страсть после более чем 30 лет брака. Чтобы вернуть яркость в отношения, они решаются на специальный курс терапии. Теперь им придется заново учиться обниматься, флиртовать и постигать фантазии друг друга. Фильм показывает, что любовь во второй половине жизни можно не только найти, но и обрести заново.

В фильме «Вдали от нее», режиссер С. Полли (2006), герои Фиона и Грант, супружеская пара из Онтарио, находящиеся в браке более 40 лет и начинающие понимать, что «забывчивость» Фионы на самом деле проявление болезни Альцгеймера, и женщине необходимо лечение. Впервые за долгие

годы супруги вынуждены расстаться, поскольку по правилам лечебного учреждения в первый месяц посетители не допускаются, чтобы человеку было легче адаптироваться к новым условиям. Когда Грант наконец навещает Фиону, он обнаруживает, что она не только забыла его, но и отдала свое сердце другому мужчине.

Герои фильма «*Любовь*», режиссер М. Ханеке (2012), Жорж и Анна прожили вместе всю жизнь, постоянно заботясь друг о друге. По сюжету Анна заболевает, а ее жизнь начинает постепенно угасать. Жорж пытается нанять сиделок, но, к своему сожалению, понимает, что не может требовать от них душевной теплоты и искренности чувств. Оставив преподавание в консерватории, он полностью посвящает себя заботам о жене. Мужчина не может представить любимую в доме престарелых, на котором настаивает их взрослая дочь, время от времени навещающая родителей. Эти визиты становятся настоящим испытанием для семьи, жизнь которой, казалось бы, протекала в гармонии и любви.

«*Дневник памяти*», режиссер Н. Кассаветис (2004), — фильм, показывающий, как каждый день в доме престарелых пожилой мужчина читает пожилой женщине историю про отношения юноши и девушки из разных социальных слоев. Из рассказанной истории становится ясно, что эти пожилые мужчина и женщина и есть те юноша и девушка, которые сохранили свои чувства до старости.

4. Личностные особенности пожилых людей зачастую вызывают негативную реакцию у родных и близких, поскольку их характер с возрастом может меняться.

В фильме «*Вторая жизнь Уве*», режиссер Х. Хольм (2015), герой старик Уве Линдаль, на первый взгляд, типичный ворчливый дед, которого раздражает любой беспорядок. Его жена недавно умерла, и жизнь перестала иметь для него смысл, он решает покончить с собой, однако его останавливает то, что он видит в окно, — новые соседи не могут припарковать свой трейлер. Уве помогает им, и они знакомятся. Так у героя появляется новый смысл жизни, зарождается дружба.

В картине «*Ворчун*», режиссер Д. Карукоски (2014), герой фильма — пожилой мужчина, живущий на севере Финляндии, остается совсем один, потому что его жена, страдающая когнитивными нарушениями, попадает под опеку государства, а дети уже давно уехали из родительского дома. Его упрямый характер не позволяет ему понять и принять все вокруг: высокие цены, новые технологии и прочие «ненужные» вещи современного общества.

5. Отношения с детьми у пожилых людей не всегда складываются, а многие вообще не общаются годами.

«*У них всё хорошо*», режиссер Д. Торнаторе (1990), — фильм, в котором 70-летний отец отправляется навестить своих пятерых детей, чтобы убедиться, что у них всё хорошо, а они не хотят его разочаровывать.

В другом очень похожем фильме — «*Всё путём*», режиссер К. Джонс (2009), овдовевший пенсионер осознает, что долгие годы именно его жена связывала воедино их большое семейство. Он также хочет узнать, как живут его дети, решая навестить их, и узнает для себя много неожиданного.

Фильм «*Небраска*», режиссер А. Пэйн (2013), — история про страдающего алкогольной зависимостью отца, который выиграл миллион долларов. Он не хочет отправляться сам в долгий путь, чтобы забрать свой выигрыш, а его сын, которому далеко за двадцать, не верит, что билет выигрышный, но тем не менее решает поехать вместе с отцом, чтобы уберечь его от опасностей и неприятностей, а также сблизиться за время путешествия.

6. Отношения с животными. Зачастую животные остаются почти единственными спутниками пожилого человека, и это взаимодействие крайне значимо для поддержания таких людей.

В фильме «*Человек и его собака*», режиссер Ф. Юстер (2008), 74-летний пенсионер Шарль изгнан из дома вдовой Жанной (в прошлом его сожительницей), которая объявляет о своем новом замужестве. За стариком ухаживает служанка Жанны Лейла, которая сама нуждается в помощи. Шарлю удается помочь Лейле. Когда он остается на улице без средств к существованию, покинутый всеми, кроме своего пса, и решает покончить с собой, бросившись под поезд, то преданность пса спасает ему жизнь.

«*Гарри и Тонто*», режиссер П. Мазурски (1974), — фильм про старика Гарри Кумбса, живущего вместе с рыжим котом по кличке Тонто. Гарри выселили из дома, у него не получается жить вместе с детьми, но он помогает людям, встречающимся на его пути, иногда и в ущерб себе. Гарри тянет к путешествиям и приключениям, жизнь для него не закончена, она полна интереса к людям и бесконечной любви к коту Тонто, который в фильме играет немаловажную роль.

7. Работа. Многие современные пожилые люди продолжают работать и не желают в полной мере отказаться от этого. Однако необходимо отметить существование такого явления, как «эйджизм» [3],

то есть дискриминация одних возрастных групп другими, что требует профилактической и психокоррекционной работы как в отношении лиц пожилого возраста, так и в отношении их более молодых коллег.

Фильм «*Старики-разбойники*», режиссер Э. Рязанов (1971), — комедия о том, как следователь прокуратуры Мячиков пытается доказать, что начальство рано списало его со счетов. Вместе с другом он решает организовать кражу картины Рембрандта, чтобы потом раскрыть это преступление. Но, конечно, все получается не совсем так, как планировали главные герои. Эта является одним из лучших примеров кино об активных пожилых людях.

Фильм «*Стажер*», режиссер Н. Мейерс (2015), — про вдовца Бена Уитакера, который теряет интерес к жизни, поэтому принимает участие в программе стажировки для пенсионеров. Так герой оказывается в современной компании, продающей одежду онлайн. Отношения с боссом Джулс Остин поначалу не складываются, но постепенно она понимает ценность представителей этого поколения людей. Ответственный и собранный Бен разбирается в людях и обладает огромным багажом житейских знаний. При этом сам Бен тоже узнает много нового на работе и даже заводит аккаунт в социальных сетях.

8. Зачастую считается, что у людей пожилого и старческого возраста нет будущего, нет перспектив, однако очевидно, что это совершенно не так, и они также могут **ставить цели и достигать их**.

Фильм «*Миссис Харрис едет в Париж*», режиссер Э.П. Шоу (1992), — о 1950-х гг., лондонская уборщица Ада Харрис увидела платье от Диора и решила, что должна иметь такое. Она копит деньги и когда собирает достаточную сумму, то отправляется в Париж, где узнает, что купить эксклюзивное произведение кутюрье несколько сложнее, чем просто оплатить его. Но мечта ломает преграды, если она настоящая... На пути к своей цели Ада сумеет помочь маркизу соединить юных влюбленных и перехитрить таможенника.

«*Лучшие дни впереди*», режиссер М. Верну (2013), — фильм о том, что уход на пенсию — это не начало конца, а новое начало. Героиня фильма Каролина делает совсем не то, чего от нее ждут: заводит личные отношения, получает новые впечатления, нарушает установленные правила и, в конечном счете, вновь становится хозяйкой своей жизни и переживает вторую молодость.

Описание конкретного случая. Нами был организован и проведен сеанс кинотерапии в Ком-

плексном центре социального обслуживания населения Кировского района Екатеринбурга в мае 2023 г. Целью данного киносеанса стало уточнение имеющихся у пожилых людей возможностей, перспектив развития и качественного проживания своей жизни, устранение геронтостереотипов.

В сеансе участвовали 7 пожилых женщин 65–76 лет. Кроме того, на сеансе присутствовала сотрудница Центра. Эти женщины посещают Центр еженедельно, ходят на занятия йогой, групповые психологические тренинги и др. С учетом интересов и гендерных особенностей испытуемых для просмотра был выбран фильм «*Миссис Харрис едет в Париж*». Перед киносеансом с группой обсуждалась тема наличия целей и возможностей их реализации пожилыми людьми. Вся группа с большим вниманием смотрела фильм. После просмотра в ходе спонтанного обсуждения женщины говорили о том, что фильм им очень понравился и произвел сильное впечатление.

Далее были заданы вопросы о том, что наиболее запомнилось в фильме, с какими ситуациями из их жизни это может перекликаться. Участницы обратили внимание на то, что в фильме показана женщина «без возраста» и сложно понять, сколько именно ей лет, есть только представление о возрастном интервале. Они говорили, что жизнь может быть интересной и в пожилом возрасте, что они, как и героиня фильма, могут принести много добра окружающим людям. Женщины отмечали, что миссис Харрис сделала счастливыми очень многих людей, и еще она демонстрировала самодостаточность и достоинство в общении с разными людьми, и даже при мытье пола. Героиня не вызывает раздражения, недовольства другими людьми ни в каких ситуациях.

Совместно с психологом участницы обсудили, что миссис Харрис имела цель, которая не соответствовала, казалось бы, ее возрасту, поскольку покупка нового дорогого платья больше подходит молодым, а пожилой женщине куда его будет даже одеть. Однако в ходе дискуссии зрительницы стали понимать, что, несмотря на реакции окружающих и собственные стигматизирующие представления, героиня фильма может реализовать эту цель. Одна из участниц киносеанса отметила, что ей очень трудно купить себе платье, и ей предложили поискать другие варианты — перешить, сшить и т. д. Одна женщина указала на недостатки своей фигуры и было предложено провести упражнение «*Зеркало для Ольги*», в ходе которого другие участницы высказывались о том, как видят Ольгу

они. Так, они отметили ее вкус в одежде, энергичность и хорошее настроение. Кроме того, зрительницы сказали, что даже на пути к достижению цели миссис Харрис была счастлива, и это также имеет большое значение в пожилом возрасте.

Участницы обсуждали также, что в Париж героиня ехала, не имея знакомых и достаточного количества средств, но по пути встретила много новых людей и друзей. Женщины сделали вывод о том, что важно иметь цель, и тогда средства для ее реализации обязательно появятся, и нужно двигаться к этой цели, пусть даже очень маленькими шагами. Они говорили, что цели в их возрасте тоже могут быть, хоть и несколько иные. Так, они отметили, что хотят стабильности, спокойствия, сохранения того, что есть. Психолог рассказала участницам историю фирмы «Diog», в том числе сложности, с которыми им помогла справиться героиня. Женщины сказали, что, несмотря на возраст, в них еще есть «огонек». Так, некоторые из них собирались поехать в Санкт-Петербург, чтобы посмотреть город и его достопримечательности, и даже уже купили билеты. Они поняли, что сами иногда проявляют по отношению к себе эйдзизм, не позволяя себе многие вещи, а это ухудшает качество жизни и может быть успешно преодолено.

Самая пожилая участница киносеанса, говорившая о плохом слухе и зрении и имевшая трудности с передвижением, отметила, тем не менее, что самым запоминающимся был момент, когда героиня в ответ на слова о том, что она не наденет платье, сказала, что уже надевала его.

После сеанса все участницы пошли домой, чтобы переодеться и пойти на занятие йогой.

Таким образом, проведенный киносеанс позволил участницам пересмотреть отношение к себе и своей жизни, расширить представления о том, что доступно лицам их возраста, а также сформулировать конкретные цели своей жизни. Отсроченным эффектом стала покупка нового платья одной из участниц кинотерапии, а также повышение активности всех участниц группы. Они отметили, что решили позволить себе посетить кафе, кинотеатр и другие учреждения, которые, как им казалось ранее, уже не подходят для людей их возраста.

Безусловно, указанный перечень фильмов является очень примерным и может расширяться в зависимости от конкретных запросов клиентов. Необходимо отметить, что образ пожилого человека меняется как в мировом, так и в отечественном кинематографе. Для кинотерапии важно подбирать фильмы, транслирующие конструктивный образ

старения. В сделанной нами подборке не удалось найти фильма об инвалидизации во взрослом возрасте, обсуждение которого могло бы оказаться также важным для пожилых клиентов, переживших подобную ситуацию. Перспективой работы станет проектирование для последующего внедрения психокоррекционной программы, включающей кинотерапевтические сеансы в учреждениях социальной защиты населения.

Заключение

Потенциал кинотерапии очень велик, в первую очередь в отношении работы с геронтостереотипами. Она позволяет выявить и в процессе сеанса работать с проблемами у лиц пожилого и старческого возраста, связанных как с одиночеством, так и с активной старостью, профессиональной занятостью, самореализацией, социальной активностью через любовь, дружбу и внутрисемейные отношения, рефлексией прожитой жизни и ожидания смерти.

Поднятые темы старости в кинематографе дают возможность подобрать себе оптимальный референс и служат визуальным источником для позитивных изменений в жизни, позволяют обнаруживать в себе ресурсы для постановки и самостоятельного достижения собственных целей. Для лиц пожилого и старческого возраста участие в кинотерапии предполагает их активную вовлеченность во взаимодействие с другими, стремление к сотрудничеству и творческим формам деятельности, обмен информацией, совместное решение проблем, моделирование ситуаций, оценку действия участников и своего собственного поведения, погружение в реальную атмосферу делового сотрудничества по разрешению проблем.

Просмотр и анализ кинофильмов активно применяют психологи в своей практике. Авторы указывают на значимость эстетических переживаний в ходе психологического консультирования, возможность использования обращения к искусству в процессе оказания психологической помощи.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В. Инновационная концепция профилактики старения для современной России // Успехи геронтол. 2022. Т. 35. С. 324–332.
2. Борисенков М.Ф., Попов С.В., Смирнов В.В. и др. Временная перспектива, сон и самочувствие пожилых людей во время пандемии COVID-19 // Успехи геронтол. 2022. Т. 35. № 5. С. 697–703.
3. Дорогина О.И., Лебедева Ю.В., Токарская Л.В., Хлыстова Е.В. Геронтопсихология: Учеб. пособие. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2020.

4. Захарова Е.И., Карабанова О.А. Кинотерапия: современный взгляд на возможности применения // Нац. психол. журн. 2018. № 2 (30). С. 57–65. <https://doi.org/10.11621/prj.2018.02>.
5. Карпова Н.Л., Данина М.М., Кисельникова Н.В. и др. Кинотерапия как средство психологической реабилитации и коррекции // Вестн. Рос. гуманитарного науч. фонда. 2011. № 3 (64). С. 121–130.
6. Колпина Л.В. Эйджизм в обслуживании пожилых граждан учреждениями здравоохранения и социальной защиты. Ульяновск: Зебра, 2015. С. 23–30.
7. Кубрак Т.А., Старостина А.А. Нарративная транспортация как фактор психологического воздействия кино // Культурно-историческая психол. 2023. Т. 19, № 4. С. 26–33.
8. Менегетти А. Кинотерапия. Пермь: Хортон Лимитед, 1993.
9. Эйджизм в работе с пожилыми людьми. Психология старости и старения: Хрестоматия / Сост. О.В. Краснова, А.Г. Лидерс. М.: АCADEMA, 2003.
10. Green M.C., Brock T.C. The role of transportation in the persuasiveness of public narratives // J. Personal. Soc. Psychol. 2000. Vol. 79. P. 701–721.
11. Stolarski M., Matthews G., Postek S. et al. How we feel is a matter of time: Relationships between time perspective and mood // J. Happi. Stud. 2014. Vol. 15. P. 809–827.
12. Zimbardo P.G., Boyd J.N. Putting time in perspective: A valid, reliable individual-differences metric // J. Pers. Soc. Psychol. 1999. Vol. 77. P. 1271–1288.

Поступила в редакцию 30.10.2023

После доработки 03.04.2024

Принята к публикации 11.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 453–462

L.V. Tokarskaya¹, O.I. Dorogina¹, M.F. Borisenkov²

USING OF THE FILM THERAPY IN PSYCHOCORRECTIVE WORK WITH THE ELDERLY

¹ Ural Institute of Humanity, Ural Federal University, 51 Lenin str., Yekaterinburg 620000, e-mail: dorogina_olga@mail.ru; ² Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 50 Pervomayskaya str., Syktyvkar 167982

The article discusses the possibilities of using film therapy in working with elderly and senile people. The methodology of film therapy in individual and group form, categories of films that can be viewed with clients are discussed, examples with annotations of 21 films are given. The paper presents the results of the use of film therapy in the course of individual and group work with the elderly. 7 elderly women took part in a group consultation on the basis of the State Educational Institution of the Kirovsky district of Yekaterinburg. The result of the work was the opportunity to expand the time and life perspectives of the participants, an attempt to rethink their own views and behavioral patterns. The experience of using film therapy has shown the possibilities of its application in gerontopsychological practice, its significant potential and the breadth of application options. The results obtained can form the basis for the development of psychocorrective programs on the topic, as well as a series of studies.

Key words: *film therapy, psychocorrection, gerontopsychology, elderly and senile age*

О.Ю. Айдумова, А.А. Гаранин

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ ДЛЯ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89,
e-mail: sameagle@yandex.ru

В статье представлен обзор литературы за последние 10 лет по применению возможностей телемедицины при наблюдении за пациентами с синдромом старческой астении. Рассмотрены актуальность и обоснованность реализации медицинской помощи с использованием телемедицинских технологий пациентам с синдромом старческой астении. Приведены примеры наиболее удачных решений при телемониторинге выбранной когорты пациентов, а также рассмотрены как положительные стороны, так и недостатки данных решений. Рассмотрены этические моменты дистанционного наблюдения за пожилыми пациентами, а также сложности внедрения телемедицинских технологий для постоянного мониторинга и ухода.

Ключевые слова: пожилые, синдром старческой астении, телемедицина, телемониторинг, удаленное консультирование

Телемедицина, как часть электронного здравоохранения, представляет собой применение электронных и телекоммуникационных технологий при оказании услуг в системе здравоохранения и включает такие виды деятельности, как телеконсультации, телеобразование, удаленную диагностику, телемониторинг, телехирургию и др. [18]. С начала 2000-х гг. отмечается рост интереса населения к телемедицинским технологиям, а также интенсивное развитие различных интернет-ресурсов для проведения дистанционных консультаций [2]. Однако в период до 2017 г. такие консультации отличались несовершенной технической составляющей, низкой клинической ценностью и завышенными ожиданиями пациентов, а также отсутствием нормативно-правовой базы для реализации телемедицинских услуг.

Начало формирования нормативно-правовой базы для развития телемедицины в России положил Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». На данный момент основы

правового регулирования телемедицинских услуг закреплены в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Создание нормативно-правовой базы явилось пусковым механизмом для более широкого внедрения телемедицинских технологий в работу практического здравоохранения. На сегодняшний день технологии дистанционного мониторинга и консультирования значительно изменили свой облик и стали новой перспективой в развитии медицины. Телемедицина трансформировалась от обычных консультаций к длительному мониторингу состояния здоровья с использованием медицинских приборов [10].

Телемониторинг постепенно стал формироваться как отдельное направление телемедицины. Его развитию способствовало увеличение производства медицинских изделий с возможностью мониторинга жизненно важных показателей состояния здоровья. Также значительный стимул к развитию дистанционного мониторинга создала пандемия COVID-19. Остро возникший дефицит медицинских кадров, значительное увеличение количества пациентов, а также перепрофилирование медицинских учреждений привели к увеличению в структуре оказания помощи дистанционных технологий и телемониторинга. Так, были созданы консультативные центры для оказания дистанционной консультативной помощи пациентам с COVID-19, коррекции их лечения, а также маршрутизации заболевших в лечебные учреждения. На сегодняшний день создаются аналогичные центры дистанционного консультирования по другим заболеваниям, например острому коронарному синдрому, облегчающие принятие решения врачом скорой медицинской помощи и маршрутизацию пациента.

Телемониторинг представляет собой наблюдение за состоянием пациента на расстоянии с применением аудио-, видео- и других телекоммуникаци-

онных технологий. Выделяют следующие методы удаленного мониторинга: с использованием автономных устройств для регистрации биосигналов; с применением имплантированных электронных устройств, ассоциированных с устройствами общего назначения (смартфонов, смарт-часов и прочих) или средств телефонной связи [13]. В клинической практике наиболее важна возможность телемониторинга для пациентов, нуждающихся в постоянном контроле со стороны медицинских работников в амбулаторных условиях. Многими исследователями подчеркивается, что это может повысить эффективность и доступность медицинской помощи, сократить количество госпитализаций и летальных исходов [7, 20].

Цель работы — рассмотрение возможности применения телемедицинских технологий для наблюдения за пациентами с синдромом старческой астении.

Материалы и методы

Проведен анализ публикаций в базах данных РИНЦ, PubMed, Google Scholar по ключевым словам: пожилые, синдром старческой астении, телемедицина, телемониторинг, удаленное консультирование. Поиск источников литературы осуществляли за последние 10 лет на русском и английском языках. Для написания аналитического обзора выбраны наиболее репрезентативные по мнению авторов источники. Формат публикации исследования включал наблюдательные и экспериментальные оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы. Исходя из цели обзора, было проанализировано 252 источника литературы, отвечающих критериям поиска, материалы 28 из которых использованы для включения в статью.

Результаты и обсуждение

Преимущество внедрения телемедицинских технологий при наблюдении за пациентами на сегодняшний день очевидно. Так, дистанционный мониторинг пациентов, как находящихся на диспансерном наблюдении, так и выписанных из стационара на амбулаторный этап, способствует более эффективному достижению целевых клинических показателей, увеличению приверженности к лечению, а также снижает количество повторных госпитализаций и неблагоприятных исходов [4, 15]. Например, при оценке эффективности амбулаторного дистанционного мониторинга пациентов, выписанных из стационара по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, выявлено, что

в группе пациентов с применением телемедицинских технологий была тенденция к снижению АД по сравнению со 2-й группой. Так, уровень САД в 1-й группе снизился при дистанционном мониторинге со 132 мм рт. ст. [интерквартильный размах (IQR) 121–139] до 125 мм рт. ст. (IQR 115–130), $p=ns$, по сравнению со 2-й группой, где наблюдали незначительное повышение АД со 127 мм рт. ст. (IQR 115–137) до 132 мм рт. ст. (IQR 124–142), $p=ns$. Количество госпитализаций по поводу повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение 30 дней также было статистически значимо ниже при применении технологий дистанционного мониторинга пациентов (ОШ=1,9; ДИ 95% 0,7–5,3; $p=0,027$) [3]. Проведенное открытое рандомизированное исследование MASMINH4 (Telemonitoring AND/or Self-Monitoring of blood pressure In Hypertension) с участием пациентов с артериальной гипертензией доказало экономическую эффективность применения телемедицинских технологий, аналогичную постоянному самоконтролю АД пациентами (в 89%) [22].

Несмотря на очевидные преимущества применения телемониторинга, наибольшие сложности для использования телемедицинских технологий наблюдают у лиц пожилого и старческого возраста [12]. В то же время, пациенты данной возрастной группы зачастую имеют сочетание нескольких гериатрических синдромов и представляют собой отдельную категорию [11]. Синдром старческой астении (ССА) является ключевым и достаточно распространенным синдромом, который, согласно клиническим рекомендациям, определяется как гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. ССА тесно связан с другими гериатрическими синдромами и полиморбидностью [8]. Распространенность ССА у лиц старше 65 лет, по данным различных источников, составляет в среднем 10,7–49%, преастении — 32–46,5% и зависит от возраста пациентов, обследуемой популяции, выбранных методов оценки [19]. Наличие ССА является прогностически неблагоприятным фактором, увеличивающим риск худших исходов. ССА повышает риск госпитализаций в 1,2–1,8 раза, развития функциональных дефицитов — в 1,6–2 раза, смерти — в 1,8–2,3 раза,

физических ограничений — в 1,5–2,6 раза, падений и переломов — в 1,2–2,8 раза [26]. Так, у лиц с ССА статистически значимо чаще диагностировали фибрилляцию предсердий, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа и ХОБЛ после поправки на пол и возраст. При наблюдении пациентов 65 лет и старше через 2,5 года риск развития инфаркта миокарда у лиц с ССА был выше в 3,2 раза, с фибрилляцией предсердий — в 1,6 раза ($p < 0,05$) [9].

Необходимо отметить, что ССА является потенциально обратимым состоянием, но чаще прогрессирует, чем регрессирует. Согласно исследованию Т.М. Gill и соавт., у 23% пациентов с ССА, диагностированным по критериям L.P. Fried и соавт., состояние улучшалось, в то время как у 13% пациентов состояние ухудшалось до летального исхода в течение 18 мес [16]. Таким образом, коррекция ССА является одним из ключевых мероприятий для улучшения прогноза данной группы пациентов. Необходимо отметить, что коррекция ССА — это длительный и мультидисциплинарный процесс, который должен реализовываться под контролем медицинского персонала. Поэтому особенно актуально развитие телемедицинских технологий для пожилых пациентов со снижением двигательной активности, не имеющих возможности регулярно посещать амбулаторные учреждения и нуждающихся в реабилитационных мерах и систематическом наблюдении.

На сегодняшний день для пожилых пациентов разрабатываются различные телемедицинские решения для улучшения качества ухода и присутствия специализированной медицинской помощи на всех этапах наблюдения, а также для коррекции имеющихся явлений социальной изоляции. Однако эти решения чаще носят характер пилотных проектов и нуждаются как в доработке со стороны административной составляющей, так и в дополнительной экономической поддержке.

Социальная изоляция и снижение социальной активности пациентов является одним из ключевых факторов прогрессирования ССА. Регулярное посещение пожилым пациентом социальных центров с возможностью общения с другими людьми способно продлить активное долголетие, а подключение к этим центрам телемедицинских технологий для мониторинга за состоянием здоровья пациентов способно снизить нагрузку на систему здравоохранения. Внедрение системы TIPS (Telehealth Intervention Program for Seniors) в США на базе социальных центров является одним из решений

данной проблемы. Предполагается посещение пациентом социального центра, подключенного к программе удаленного мониторинга, не реже 2 раз в неделю с передачей данных под контролем обученного персонала о состоянии своего здоровья — анамнеза болезней, получаемых препаратов, гемодинамических показателей, данных пульсоксиметрии, результатов анкетирования и когнитивных тестов — в облачное хранилище с последующим анализом медицинскими работниками. При выявлении патологических состояний медицинский работник может связаться с пациентом для коррекции дальнейшей тактики ведения и лечения. Проведенный анализ такого подхода показал готовность и мотивированность пожилых людей к участию в подобных программах, а также высокую экономическую эффективность вследствие сокращения числа госпитализаций и экономии времени на посещение лечебных учреждений [28].

Пилотное исследование эффективности мобильных бригад на основе укомплектованного телемедицинским оборудованием автомобиля типа фургон для диагностики и коррекции когнитивных нарушений у пожилых пациентов было проведено во Франции. Пациенту предлагали пройти телемедицинскую консультацию (ТМК) с врачом посредством веб-платформы с использованием любого интернет-браузера в припаркованном возле дома пациента фургоне. Используемая исследователями платформа позволяет не только осуществить онлайн-встречу врача с пациентом, но имеет возможность записи звука и видео, обмена контентом — изображением, видео и текстом, а также оснащена наиболее широко используемыми нейропсихическими тестами и шкалами, что позволяет проводить комплексную оценку психического статуса пожилого человека. Сохранение результатов и отчетов проводимых тестов облегчает врачу динамическое наблюдение за пациентами, а также возможность как очной, так и заочной диагностики. При этом при сравнении очной и заочной оценки результаты существенно не отличались между собой. Встроенный в платформу искусственный интеллект способен извлекать визуальные и речевые биомаркеры когнитивных нарушений из записанных видео- и аудиофайлов, предоставляя врачу дополнительные данные о когнитивных, поведенческих и эмоциональных особенностях пациента. Проведенный анализ удовлетворенности качеством оказанной услуги у участников пилотного проекта показал большую готовность к проведению консультаций в условиях фургона, чем к посещению

географически удаленных лечебных учреждений, а также невысокий уровень стресса у обследуемых, который оценивали по вариабельности сердечного ритма и электрической активности кожного покрова [27].

Оказание специализированной медицинской помощи маломобильным пациентам в качестве периодических выездных консультаций или подключение их к ТМК в социальных центрах, безусловно, облегчает получение медицинской помощи и снижает нагрузку на лечебные учреждения, однако они неспособны обеспечить непрерывный мониторинг за пациентами на дому, которые по состоянию здоровья уже не могут посещать общественные организации. В связи с этим активнее начинает развиваться концепция «умного дома» с телемедицинской поддержкой для пожилых пациентов с ССА. Информационная система «умного дома» организует поток информации, относящейся к пациенту, и поддерживает удаленных и распределенных участников на основе контекстно-зависимых систем, которые могут «чувствовать», «думать», «действовать». Датчики, встроенные в такой дом, позволяют получать информацию о состоянии систем организма пациента, его позе, окружении и передавать специалистам, осуществляющим удаленный мониторинг и уход. Дополнительные возможности создаются при интеграции исполнительных механизмов и робототехники (открытие дверей при возникновении чрезвычайной ситуации, включение и выключение света, рука-манипулятор на инвалидном кресле) [1].

Сегодня предложено несколько вариантов реализации концепции «умного дома» для пожилых пациентов. Одним из примеров является телемедицинская система HEREIAM, которая представляет собой платформу для дистанционного мониторинга за состоянием пациента, интегрированную в удобный для пациента интерфейс — телевизор или планшет. Платформа позволяет вносить пациенту данные о состоянии здоровья, АД, ЧСС и прочие параметры, которые хранятся в облачном хранилище и оцениваются удаленно медицинским работником. Также платформа позволяет поддерживать автономию пациента, напоминая о необходимости приема лекарственных препаратов в соответствии с цифровым расписанием, транслировать местные новости, уменьшая чувство изоляции у пожилого человека, а также совершать и принимать видеозвонки, осуществлять ТМК. Помимо этого, платформа обладает возможностью сбора информации от датчиков, интегрированных в окру-

жающую среду пациента, о его перемещениях в течение дня с передачей данных лицам, осуществляющим мониторинг, для выявления поведенческих аномалий [21]. Преимуществом данной системы является открытость и возможность подключения к ней различных медицинских устройств, используемых пациентом, по Bluetooth, а также служб, осуществляющих уход за пожилым человеком.

В Испании в рамках проекта FRAIL было предложено похожее решение — интегрированная в жилое помещение платформа mHealth на основе множества датчиков для контроля состояния здоровья пожилого человека. Это решение имеет много общего с платформой HEREIAM: имеются встроенные датчики падения, возможность оценивать динамические показатели у пациента, положения его тела и перемещения внутри дома [14]. Примером еще одной телемедицинской платформы для улучшения контроля АД у пациента пожилого возраста явилась пилотная система VITASENIOR-MT, встраиваемая в телевизор пользователя. Система обладает способностью воспринимать и передавать данные от связанных по Bluetooth устройств об уровне и динамике АД пациента медицинским работникам с возможностью удаленной оценки показателей и дистанционного подключения, а также напоминать пациенту о необходимости передать показания измерений или принять лекарственные препараты [25].

В литературе представлены решения для пациентов с выраженными нарушениями двигательной и функциональной активности, перемещающихся в пределах комнаты или прикованных к постели. Для дистанционного мониторинга таких пациентов была создана персонализированная медицинская система «Оберег», представляющая собой компактный автономный носимый на теле монитор весом 0,5 кг с функцией контроля ЧСС, смещения сегмента ST на электрокардиограмме, частоты дыхания, пульса, уровня сатурации, температуры тела и АД. Полученные показатели по беспроводным каналам передают данные на компьютеры уполномоченных медицинских работников для мониторинга и необходимости принятия решения о спасении пациента или корректировки лечения. Анонсированная система «Оберег» может применяться на дому, в стационарах и при транспортировке пациента, позволяет вести одновременное сопровождение неограниченного числа пациентов на любой дистанции и заявлена разработчиками как наиболее передовая в мире по сравнению с аналогичными иностранными системами (GE Healthcare,

Honeywell, Medtronic, Nihon Kohden, Philips Healthcare) [5].

Наличие подобных платформ создает предпосылки для объединения разрозненных пациентов в так называемые «виртуальные отделения или палаты», что позволит снизить экономические затраты и улучшить организацию телемониторинга и ухода за пожилыми пациентами на прикрепленной к лечебному учреждению территории. Так, одним из успешных проектов, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи лицам с ССА на дому и осуществление постоянного мониторинга пациентов, служит проект, реализуемый в Великобритании, основанный на создании системы виртуальных палат. Это система предполагает подключение нескольких пациентов на дому к единому центру посредством телемедицинских технологий. Мониторинг состояния пациента осуществляется за счет интегрирования в жилое помещение пациента различных датчиков, например датчиков падения, а также мониторинг витальных функций с передачей показаний медицинскому персоналу дистанционно. Ведение пациентов осуществляется посредством ТМК с самим пациентом и лицами, осуществляющими уход. При необходимости осуществляется выезд специалиста на дом для очной оценки и коррекции рекомендаций по лечению и уходу [24].

Сегодня в стационарах увеличивается количество пожилых пациентов с ССА, который повышает риск неблагоприятных исходов, нуждается в диагностике и коррекции как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе, а также регулярном мониторинге состояния. Дистанционный мониторинг пожилых пациентов позволит снизить риск неблагоприятных исходов, число обращений в лечебные учреждения и госпитализаций [23]. Учитывая неоднородность когорты пожилых пациентов, дистанционный мониторинг может реализовываться в качестве различных решений. ТМК в социальных центрах является хорошим решением для динамического наблюдения за состоянием здоровья пациентов, однако этот метод сложно применить при проживании пациента на значительном расстоянии от таких центров, а также в отдаленных от лечебных учреждений районах, в так называемых «медицинских пустынях». Потенциальным решением этой проблемы может явиться формирование мобильных бригад для оказания медицинской помощи, укомплектованных телемедицинским оборудованием, которые приезжают к пациентам на дом на автомобиле типа фургон. Данный подход

к ТМК, безусловно, облегчает получение медицинской помощи пациентам в удаленных районах с нестабильным подключением к интернету. Однако для контроля не только когнитивных функций, но и соматического статуса пациента необходимо оснащение мобильных бригад дополнительным оборудованием (тонометр, электрокардиограф, пульсоксиметр, глюкометр, оценка лабораторных показателей пациента on-point), создание центров технической поддержки таких бригад, а также возможность подключения или выезда мультидисциплинарной команды медицинских работников.

Для маломобильных пациентов с необходимостью непрерывного мониторинга в качестве решения предлагаются телемедицинские платформы с технологией «умного дома», объединение которых в систему виртуальных палат также может улучшить контроль состояния пациента и снизить нагрузку на лечебные учреждения. Однако чаще система виртуальных палат реализуется для лечения острых состояний у пациентов в домашних условиях или для оказания паллиативной медицинской помощи, а не в процессе медицинского сопровождения. Это обуславливает необходимость тщательного планирования как плотности медицинских центров, так и их укомплектованности персоналом с учетом тенденции к увеличению спроса на долгосрочную медицинскую помощь среди пожилого населения [17].

Несмотря на наличие различных решений, возникают опасения низкой востребованности телемедицинских технологий у пожилых людей, обусловленной недоверием к новой модели взаимодействия с медицинскими работниками, а также низким уровнем владения современными технологиями и средствами коммуникации. Однако проведенный отечественными исследователями анализ готовности к использованию телемедицинских технологий пожилыми пациентами и лицами, осуществляющими уход, а также удовлетворенность таким видом помощи показал обнадеживающие результаты. Так, более 87% опекунов пожилых лиц были довольны, по крайней мере, одной из предложенных телемедицинских технологий. Сами пожилые пациенты демонстрируют интерес к новым технологиям — их удовлетворенность медицинской помощью с применением телемедицинских технологий значимо не отличается от таковой у молодых пациентов [6]. Вместе с тем, пожилые пациенты обеспокоены качеством получаемой медицинской помощи, а также безопасностью и конфиденциальностью. Поэтому адаптация пожилого пациента к проживанию в «умном доме» с большим количеством

датчиков является проблематичной. Необходимо соблюдать баланс между вспомогательными и обязательными аспектами и избегать потенциальных отклонений, к которым может привести наличие наблюдающего устройства с передачей показаний вне дома. Вместе с тем, распад семейных связей и увеличение тенденции к автономии пожилого человека не должны приводить к изоляции пациента от общества и медицинской помощи.

Заключение

Развитие телемедицинских технологий, направленных на ведение пациентов с синдромом старческой астении, сегодня является одной из перспективных областей развития медицины. В РФ развитие телемедицины — одна из приоритетных задач отечественного здравоохранения. Создана правовая база для оказания таких услуг, но их обязательность не установлена действующими нормами, а возможность принятия решения о внедрении телемедицинских технологий определена на уровне субъекта РФ. Необходимо как создание возможностей для увеличения доли телемедицинских технологий в структуре медицинской помощи, наращивание количества необходимого оборудования, подготовка специалистов, так и рассмотрение их внедрения в клинические рекомендации по ведению пациентов. Работа в этом направлении, безусловно, будет способствовать увеличению продолжительности жизни и автономии пожилых людей, а также позволит сократить расходы, связанные с частыми госпитализациями и обращениями пациентов в лечебные учреждения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Абдуллина Н.Г., Замятин Н.В., Смирнов Г.В. Умный дом и телемедицина для пожилых людей // Успехи кибернетики. 2023. № 4 (2). С. 24–32. <https://doi.org/10.51790/2712-9942-2023-4-2-04>.
- Аполин О.И., Сивков А.В., Шагеркин И.А. и др. Телеассистирование в диагностике и лечении урологических заболеваний // Журн. телемед. и электронного здравоохранения. 2015. № 1. С. 6–9.
- Гаранин А.А., Муллова И.С., Шкаева О.В. и др. Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии // Рос. кардиол. журн. 2022. № 27 (3S). С. 5072. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5072>.
- Драпкина О.М., Корсунский Д.В., Комков Д.С., Калинина А.М. Перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля уровня артериального давления пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2022. № 21 (3). С. 3212. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3212>.
- Еременко А.А., Ростунова Н.В., Бугадян С.А., Курносов А.В. Персональная телемедицинская система «Оберег» для дистанционного мониторинга пациентов // Вестн. ане-
- стезиол. и реаниматол. 2020. № 17 (5). С. 87–94. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-87-94>.
- Одинцова О.В., Коршунов А.М., Котовская М.Г., Гурцкой Л.Д. Развитие телемедицинских технологий и отношение пожилых граждан к их использованию // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. 2022. № 30 (спецвыпуск). С. 1087–1090. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-sl-1087-1090>.
- Сиротина А.С., Кобякова О.С., Деев И.А. и др. Удаленный мониторинг состояния здоровья. Аналитический обзор // Соц. аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022. № 68 (2). С. 1. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-2-1>.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Рос. журн. гериат. мед. 2020. № 1. С. 11–46.
- Турушева А.В., Котовская Ю.В., Фролова Е.В. Влияние синдрома старческой астении на риск развития инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий // Рос. кардиол. журн. 2023. № 28 (6). С. 5290. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5290>.
- Шагеркин И.А., Шагеркина В.А. Дистанционные медицинские консультации пациентов: что изменилось в России за 20 лет // Рос. журн. телемед. и электронного здравоохранения. 2021. № 7 (2). С. 7–17. <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2021-7-2-7-17>.
- Anand A., Cudmore S., Robertson Sh. et al. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction // BMC Geriatr. 2020. Vol. 20. P. 102–111.
- Auener S.L., Van Dulmen S.A., Atsma F. et al. Characteristics associated with telemonitoring use among patients with chronic failure: retrospective cohort study // J. Med. Internet Res. 2023. Vol. 25. P. e43038. <https://doi.org/10.2196/43038>.
- Brahmbhatt D.H., Cowie M.R. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies // Cardiac. Failure Rev. 2019. Vol. 5 (2). P. 86–92.
- Calvillo-Arbizu J., Naranjo-Hernandez D., Barbarov-Rostan G. et al. A platform for remote monitoring and intervention of frailty patients at home // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2021. Vol. 18. P. 11780. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111730>.
- Ding H., Jayasena R., Chen Sh.H. et al. The effects of telemonitoring on patient compliance with self-management recommendations and outcomes of the innovative telemonitoring enhanced care program for chronic heart failure: randomized controlled trial // J. Med. Internet Res. 2020. Vol. 22 (7). P. e17559.
- Gill T.M., Gahbauer E.A., Allore H.G. et al. Transitions between frailty states among community-living older persons // Arch. intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 418–423.
- Grange H., Jons G., Ahuja A. et al. Capacity planning of virtual wards for frail and elderly patients // Healthcare. 2024. Vol. 12. P. 533. <https://doi.org/10.3390/healthcare12050533>.
- Gutierrez M.A., Moreno R.A., Rebelo M.S. Information and communication technologies and global health challenges // In: Global health informatics: How information technology can change our lives in a globalized world / Ed. H. Marin et al. Cambridge: Academic Press, 2017. P. 50–93.
- Hoover M., Rotermann M., Sanmartin C. et al. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors // Hlth Rep. 2013. Vol. 24 (9). P. 10–17.
- Malasinghe L.P., Ramzan N., Dahal K. Remote patient monitoring: a comprehensive study // J. Ambient Intell. Hum. Comput. 2019. Vol. 10. P. 57–76.
- Macis S., Loi D., Ulgheri A. et al. Design and Usability assessment of a multi-device SOA-based telecare framework for the elderly // IEEE J. Biomed. Hlth Informatics. 2020. Vol. 24. P. 268–279.
- McManus R.J., Mant J., Franssen M. et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (MASMINH4): an unmasked randomized controlled trial // Lancet. 2018. Vol. 391 (10124). P. 949–959. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30309-X).
- Nadim E.I.J., Bernhard A.-S., Hussain I. Advances in telemedicine for the management of elderly cardiac patient // J. Geriatr. Cardiol. 2021. Vol. 18 (9). P. 759–767. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.09.004>.

24. Norman G., Bennett P., Vardy Emma R. Virtual wards: A rapid evidence synthesis and implications for the care of older people // MedRxiv: The reprint server of health sciences. 2022. P. 1–10. <https://doi.org/10.1101/2022.06.24.22276864>.

25. Telmoa P., Gabrielb P., Dariob J., Diogob S. Telehealth monitoring of a hypertensive elderly patient with the new VITASENIOR-MT system: a case study // Blood Pressure Monitoring. 2020. Vol. 25 (4). P. 227–230. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000443>.

26. Vermeiren S., Vella-Azzopardi R., Beckwe D. et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: A meta-

analysis // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2016. Vol. 17 (12). P. 1163.e1–1163.e17.

27. Zeghari R., Guerchouche R., Duc M., et al. Pilot study to assess the feasibility of a mobil unit for remote cognitive screening of isolated elderly in rural areas // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2021. Vol. 18. P. 6108. <https://doi.org/10.5390/ijerph18116108>.

28. Zhang Zh., Henley T., Schiaffino M. et al. Older adult's perceptions of community-based telehealth wellness programs: a qualitative study // Inform. Hlth Soc. Care. 2022. Vol. 47 (4). P. 361–372. <https://doi.org/10.1080/17538157.2021.2006198>.

Поступила в редакцию 04.07.2024

После доработки 29.07.2024

Принята к публикации 02.08.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 4. P. 463–469

O.Yu. Aydumova, A.A. Garanin

TELEMEDICINE CAPABILITIES FOR MONITORING PATIENTS WITH FRAGILITY

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara 443099,
e-mail: sameagle@yandex.ru

The article presents a review of the literature over the past 10 years on the use of telemedicine capabilities in the management of patients with a focus on patients with fragility. The relevance and validity of the implementation of medical care using telemedicine technologies for patients with fragility are considered. Examples of the most successful solutions for telemonitoring of the selected cohort of patients are given, and both the positive sides and disadvantages of these solutions are considered. The ethical aspects of telemonitoring elderly patients are considered, as well as the difficulties for the introduction of telemedicine technologies for continuous monitoring and care.

Key words: *elderly, fragility, telemedicine, telemonitoring, remote counseling*

ОТЧЁТНО-ВЫБОРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ПРИ РАН

**«ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К ПРОДЛЕНИЮ ПЕРИОДА
АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ»**

21–22 октября 2024 г.

21 октября 2024 г.

Адрес проведения: РГПУ им. А.И. Герцена,
Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48, корп. 5
(вход со стороны Казанского собора).

11:00–13:00 секция «Образовательные аспекты в области геронтологии»

- 13:00–18:00**
- Регистрация участников
 - Пленарные доклады
 - Отчет о деятельности Геронтологического общества при РАН
 - Выборы Президента Геронтологического общества при РАН

22 октября 2024 г.

Адрес проведения: Отель «Санкт-Петербург»,
Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2.

09:00–18:00 Регистрация участников

- 10:00–18:00** Программа научной конференции «Геронтологические подходы к продлению периода активного долголетия» (три параллельные секции):
- Фундаментальные аспекты геронтологии
 - Клиническая геронтология
 - Социальные и образовательные аспекты геронтологии