

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 3 2013  
Том  
Vol. 26

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Музы и долголетие

Молекулярные и физиологические  
механизмы старения

Онкогеронтология

Клиника и терапия заболеваний  
у пожилых

Геронтостоматология



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ  
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2013

Russian Academy of Sciences  
Division for Physiology and Fundamental Medicine  
Scientific Council on Physiological Sciences  
Gerontological Society  
North-Western Branch of RAMS

# ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 6, № 3

---

## Editorial Board:

V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief  
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief  
G.A. Ryzhak (St. Petersburg) — Secretary  
V.S. Baranov (St. Petersburg)  
A.I. Gaziev (Pushchino)  
A.D. Nozdrachev (St. Petersburg)  
A.M. Olovnikov (Moscow)  
P.A. Vorobiev (Moscow)  
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)

## International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)	V.S. Myakotnykh (Ekaterinburg)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)	M.A. Paltsev (Moscow)
A.L. Ariev (St. Petersburg)	I.G. Popovich (St. Petersburg)
V.V. Bezrukov (Kiev)	K.I. Prashayev (Belgorod)
M. Davidovich (Beograd)	S.I.S. Rattan (Aarhus)
M.I. Davydov (Moscow)	G.S. Roth (Baltimore)
C. Francheschi (Bologna)	G.A. Ryzhak (St. Petersburg)
N.K. Gorshunova (Kursk)	V.N. Shablin (Moscow)
A.N. Il'nitski (Polotsk, Belarus)	V.P. Skulachev (Moscow)
V.T. Ivanov (Moscow)	G.A. Sofronov (St. Petersburg)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	J. Troisi (Malta)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	J. Vijg (San Antonio)
V.K. Koltover (Chernogolovka)	M.I. Voevoda (Novosibirsk)
O.V. Korkushko (Kiev)	R. Weindruch (Madison)
E.A. Korneva (St. Petersburg)	T. von Zglinicki (Newcastle)
G.P. Kotelnikov (Samara)	O.G. Yakovlev (Samara)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)	A.I. Yashin (Durham)
A.I. Martynov (Moscow)	

**Published since 1997**

**Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS**

---

St. PETERSBURG • 2013

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 6, № 3

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В.Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
Г.А. Рыжак	(Санкт-Петербург)	— ответственный секретарь
В.С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
П.А. Воробьев	(Москва)	
А.И. Газиев	(Пушино)	
Ю.П. Никитин	(Новосибирск)	
А.Д. Ноздрачев	(Санкт-Петербург)	
А.М. Оловников	(Москва)	

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	А.И. Мартынов	(Москва)
В.В. Безруков	(Киев)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	М.А. Пальцев	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	И.Г. Попович	(Санкт-Петербург)
М.И. Воевода	(Новосибирск)	К.И. Прощаев	(Белгород)
Н.К. Горшунова	(Курск)	С.И.С. Раттан	(Орхус)
М. Давидович	(Белград)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
М.И. Давыдов	(Москва)	Г.А. Рыжак	(Санкт-Петербург)
Т. фон Зглиници	(Ньюкасл)	В.П. Скулачев	(Москва)
В.Т. Иванов	(Москва)	Г.А. Софронов	(Санкт-Петербург)
А.Н. Ильницкий	(Полоцк, Беларусь)	Дж. Троици	(Мальта)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	К. Франчески	(Болонья)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	В.Н. Шабалин	(Москва)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	О.Г. Яковлев	(Самара)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	А.И. Яшин	(Дурэм)
О.В. Коркушко	(Киев)		

Выходит с 1997 г.  
Индексируется Index Medicus / MEDLINE, Index Copernicus и SCOPUS

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2013. Т. 26. № 3. 180 с., ил.

**Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова**

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

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

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

**Главный редактор** В. Н. Анисимов

**Редакционная обработка** Т. К. Кудрявцева, Н. Ю. Крамер

**Адрес редакции:** 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, чл.-кор. РАН В. Н. Анисимову.  
Тел. (812) 439 9534; факс (812) 436 9567  
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап»  
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 10.09.2013 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная. Печ. л. 22,5.

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

© Успехи геронтологии, 2013  
© Геронтологическое общество, 2013

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

<p><i>Анисимов В. Н., Жаринов Г. М.</i> Продолжительность жизни и долгожительство у представителей творческих профессий</p>	<p>405 <i>Anisimov V. N., Zharinov G. M.</i> Life span and longevity in representatives of creative professions</p>
<p><i>Гладышев Г. П.</i> Об изменении изотопного состава живых существ при старении и эволюции</p>	<p>417 <i>Gladyshev G. P.</i> On the change in the isotopic composition of living beings during aging and evolution</p>
<p><i>Хохлов А. Н.</i> Что будет с молекулярно-клеточными биомаркерами старения в случае отмены его программы (если она, конечно, действительно существует)?</p>	<p>419 <i>A. N. Khokhlov</i> What will happen to molecular cell biomarkers of aging in case we cancel its program (of course, if it does exist)?</p>
<p><i>Лабунец И. Ф.</i> Возрастные особенности изменений клеточного состава костного мозга, мелатонинообразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса у мышей разных линий</p>	<p>425 <i>Labunets I. F.</i> The aging particularities of bone marrow composition, pineal gland and thymus functions in mice of different lines</p>
<p><i>Кветная Т. В., Линькова Н. С., Седов Е. В., Мурсалов С. У., Козлов К. Л.</i> Экспрессия факторов дифференциации и ремоделирования межклеточного матрикса в буккальном эпителии человека при старении</p>	<p>432 <i>Kvetnaia T. V., Linkova N. S., Sedov E. V., Mursalov S. U., Kozlov K. L.</i> The expression of differential and matrix remodelling factors in human buccal epithelium in aging</p>
<p><i>Соколова И. Б., Сергеев И. В., Федотова О. Р., Дворецкий Д. П.</i> Возрастные изменения микроциркуляции в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга крыс</p>	<p>437 <i>Sokolova I. B., Sergeev I. V., Fedotova O. R., Dvoretzky D. P.</i> Age-related changes of microcirculation in pia mater of rats' sensorimotor cortex</p>
<p><i>Севостьянова Н. Н.</i> Морфофункциональные особенности эпителиоцитов кишечника в норме и при патологии у людей разного возраста</p>	<p>442 <i>Sevostianova N. N.</i> Morpho-functional characteristics of intestine epitheliocytes at health and diseases in humans of various ages</p>
<p><i>Козовый Р. В., Подольская С. В., Горovenko Н. Г.</i> Частота полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков <i>GSTT1</i> и <i>GSTM1</i> у долгожителей Прикарпатья</p>	<p>446 <i>Kozovyi R. V., Podolska S. V., Horovenko N. H.</i> Frequency of gene polymorphic variants (phase II) of biotransformation of <i>GSTT1</i> and <i>GSTM1</i> xenobiotics among long-livers (Precarpathian region)</p>
<p><i>Артемьева О. В., Костомарова И. В., Серова Л. Д.</i> Клинико-генетическая характеристика долгожителей Московского региона</p>	<p>451 <i>Artemyeva O. V., Kostomarova I. V., Serova L. D.</i> Clinical and genetic characteristics of long-livers in Moscow region</p>
<p><i>Манихас Г. М., Хрыков Г. Н., Ханевич М. Д., Фридман М. Х.</i> Клинические рекомендации по лечению колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста</p>	<p>458 <i>Manihas G. M., Khrykov G. N., Khanevich M. D., Fridman M. H.</i> Clinical recommendations on treatment of the elderly colorectal cancer patients</p>
<p><i>Иванова О. А., Жильцова Е. К., Иванов В. Г., Воротников В. В.</i> Применим ли стандарт лечения рака молочной железы у пожилых пациенток: аргументы за и против</p>	<p>469 <i>Ivanova O. A., Zhiltcova E. K., Ivanov V. G., Vorotnikov V. V.</i> Whether to apply the standard treatment for breast cancer in older patients: arguments for and against</p>
<p><i>Процаев К. И., Ильницкий А. Н., Кривецкий В. В., Варавина Л. Ю., Колпина Л. В., Горелик С. Г., Фесенко В. В., Кривцунов А. Н.</i> Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста</p>	<p>472 <i>Prashchayeu K. I., Ilnitski A. N., Krivetski V. V., Varavina L. Y., Kolpina L. V., Gorelik S. G., Fesenko V. V., Krivtsunov A. N.</i> The details of clinical examination of elders</p>

<p>Гомберг В. Г., Рыжак А. П., Лютов Р. В. Применение пептидного геропротектора для лечения пациентов пожилого и старческого возраста с гиперплазией предстательной железы</p>	476	<p>Gomberg V. G., Ryzhak A. P., Lyutov R. V. Peptide geroprotector application for treatment of elderly and senile patients with prostatic hyperplasia</p>
<p>Авдеева М. В., Войтенков В. Б., Самойлова И. Г. Специфика верификации факторов риска и организационные аспекты первичной профилактики с учетом возрастного фактора</p>	481	<p>Avdeeva M. V., Voytenkov V. B., Samoylova I. G. Verification of risk factors and aspects of primary prevention depending on the age</p>
<p>Гринштейн Ю. И., Шестовицкий В. А., Максимова А. В., Топольская Н. В., Аристов А. И., Черкашина И. И. Цитологические особенности и хемолуминесцентная активность фагоцитирующих клеток бронхиального смыва у больных пожилого возраста с бронхиальной астмой</p>	487	<p>Grinshtein Yu. I., Shestovitsky V. A., Maksimova A. V., Topolskaya N. V., Aristov A. I., Cherkashina I. I. Cytological features and chemiluminescent activity of phagocytic cells in bronchial lavage of elderly patients with bronchial asthma</p>
<p>Захарова Н. О., Кирилина Е. В. Особенности системы гемостаза у гериатрических больных ишемической болезнью сердца, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий</p>	492	<p>Zakharova N. O., Kirilina E. V. Especially in the hemostatic system in geriatric patients with ischemic heart disease, complicated by persistent atrial fibrillation</p>
<p>Захарова Н. О., Пустовалова О. В. Особенности ремоделирования микроциркуляторного русла и функции внешнего дыхания у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда</p>	496	<p>Zakharova N. O., Pustovalova O. V. Remodeling microvasculature and respiratory function in geriatric patients with coronary heart disease, myocardial infarction</p>
<p>Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Корок Е. В., Панфилов С. Д., Евдокимов Д. О., Райх О. И., Безденежных А. В., Кислов Э. Е., Иванов С. В., Барбараш Л. С. Отдаленная выживаемость при реконструктивных операциях на некоронарных сосудистых бассейнах в разных возрастных группах</p>	501	<p>Sumin A. N., Gayfulin R. A., Korok E. V., Panfilov S. D., Evdokimov D. O., Raykh O. I., Bezdenzhnykh A. V., E. E. Kislov, Ivanov S. V., Barbarash L. S. Long-term survival after reconstructive surgery on non-coronary arteries in different age groups</p>
<p>Арьев А. Л., Чесноков А. А. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, рентгеноконтрастные исследования и контраст-индуцированная нефропатия в гериатрии. Часть II. Контраст-индуцированная нефропатия в интервенционной геронтокардиологии (эпидемиология и факторы риска)</p>	511	<p>Ariev A. L., Chesnokov A. A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty, X-ray contrast researches and contrast-induced nephropathy in geriatrics. Part II. Contrast-induced nephropathy in geriatric intervention cardiology (epidemiology and risk factors)</p>
<p>Таджибаев П. Д., Фролова Е. В. Клиническая характеристика пожилых пациентов, имеющих дисфункцию миокарда</p>	518	<p>Tadzhibaev P. D., Frolova E. V. Clinical features of myocardial dysfunction in the elderly</p>
<p>Торгашов М. Н., Мякотных В. С., Пальцев А. И. Возрастные аспекты выраженности нарушений липидного обмена и посттравматического стрессового расстройства у ветеранов современных боевых действий</p>	525	<p>Torgashov M. S., Myakomykh V. S., Palciev A. I. Age-related aspects of the extent of lipid metabolism and post-traumatic stress disorders among veterans of modern warfare</p>
<p>Прохоренко И. О. Особенности патологии сердечно-сосудистой системы у лиц старших возрастных групп в зависимости от психологического профиля личности</p>	533	<p>Prokhorenko I. O. Peculiarities of cardiovascular system pathology depending on psychological profile in patients of senior age groups</p>

- |   |     |  |
|---|-----|--|
| <p><i>Самсонов В. В., Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Лобейко В. В., Рыжак Г. А.</i><br/>Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе</p>  | 540 | <p><i>Samsonov V. V., Iordanishvili A. K., Soldatova L. N., Lobeyko V. V., Ryzhak G. A.</i><br/>Gerontostomatology's topical issues in Russia at the present stage</p>   |
| <p><i>Сапронова О. Н.</i><br/>Состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов пожилого и старческого возраста, пользующихся съёмными зубными протезами разных конструкций</p>  | 544 | <p><i>Sapronova O. N.</i><br/>A condition of a mucous membrane of an oral cavity in patients of elderly and senile age, using dentures of various designs</p>  |
| <p><i>Никитенко В. В., Иорданишвили А. К., Рыжак Г. А.</i><br/>Одонтогенные верхнечелюстные синуситы в пожилом и старческом возрасте</p>  | 549 | <p><i>Nikitenko V. V., Iordanishvili A. K., Ryzhak G. A.</i><br/>Odontogenic maxillary sinusitis in elderly and old age</p>  |
| <p><i>Парфёнов С. А.</i><br/>Терапия хронических форм верхушечного периодонтита в пожилом возрасте</p>  | 553 | <p><i>Parfyonov S. A.</i><br/>Therapy of chronicapical periodontitis in the elderly age</p>  |
| <p><i>Васильев С. А., Кузнецов О. А., Батоцыренов Б. В., Лоладзе А. Т., Неженцева И. В.</i><br/>Особенности клинического течения и лечения в пожилом и старческом возрасте при остром отравлении угарным газом и продуктами горения</p>   | 558 | <p><i>Vasyliov S. A., Kuznetsov O. A., Batotsyrenov B. V., Loladze A. T., Nezhentseva I. V.</i><br/>Features of clinical way and treatment of old and senile patients with severe poisoning with carbon monoxide and the products of combustion</p>  |
| <p><i>Куприянова В. А., Захарчук А. Г., Жеребцов С. В., Спивак И. М., Спивак Д. Л.</i><br/>Результаты факторного анализа взаимосвязи социально-демографических и клинико-функциональных показателей с вероятностью выявления возраст-ассоциированных заболеваний в популяции Северо-Запада России</p> | 563 | <p><i>Kuprianova V. A., Zakharchuk A. G., Zherebtsov S. V., Spivak I. M., Spivak D. L.</i><br/>The factor analysis results of the relationship of socio-demographic, clinical and functional indicators with the likelihood of identifying age-related disorders in the population in North-Western Russia</p> |
| <p><i>Башкирёва А. С., Шестаков В. П., Свинцов А. А., Чернякина Т. С., Чернова Г. И., Богданов Е. А.</i><br/>Анализ состояния социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в Российской Федерации</p>   | 569 | <p><i>Bashkireva A. S., Shestakov V. P., Svintsov A. A., Chernyakina T. S., Chernova G. I., Bogdanov E. A.</i><br/>An analysis of the state of social services for elderly citizens and disabled persons in Russian Federation</p>   |

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В данном журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

**При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.**

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на диске CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.
2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$  объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи 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 7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. 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, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректурa авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** 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. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
  - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (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) в 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 знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
  - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
  - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
  - и) общее количество страниц не указывают.
12. 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 даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. 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**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

**Статьи направлять главному редактору по адресу: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову**

**Невыполнение этих требований удлинит допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.**

# СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

---

АД	—	артериальное давление	ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	САД	—	систолическое артериальное давление
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	СОД	—	супероксиддисмутаза
АФК	—	активные формы кислорода	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
БАД	—	биологически активная добавка	С-РБ	—	С-реактивный белок
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга
ДВС	—	диссеминированное внутри-сосудистое свертывание	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ФВ	—	фракция выброса
ДОФА	—	диоксифенилаланин	ФК	—	функциональный класс (по классификации НИНА)
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких	ЦНС	—	центральная нервная система
ИМТ	—	индекс массы тела	ЧСС	—	частота сердечных сокращений
КТ	—	компьютерная томография	ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЛЖ	—	левый желудочек	эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
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			
			мес	—	месяц
			мин	—	минута
			млн	—	миллион
			млрд	—	миллиард
			мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
			нед	—	неделя

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, IgD, IgE, IgG, IgM</i> ]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
<i>NYHA</i>	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
<i>pH</i>	—	водородный показатель
<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i> )

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

В. Н. Анисимов<sup>1</sup>, Г. М. Жаринов<sup>2</sup>**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬ  
У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ТВОРЧЕСКИХ ПРОФЕССИЙ\***

<sup>1</sup> НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; e-mail: aging@mail.ru; <sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: asatur15@mail.ru

В статье представлены сведения о среднем возрасте смерти 49 064 представителей разных творческих профессий: художников (живописцы, скульпторы, архитекторы,  $n=8\,458$ ), музыкантов (композиторы, дирижёры, певцы, пианисты, скрипачи, органисты и т. д.,  $n=7\,883$ ), литераторов (поэты и писатели,  $n=11\,488$ ), учёных ( $n=21\,235$ ). Средний возраст смерти литераторов был достоверно ( $p<0,001$ ) меньшим, чем художников, музыкантов и учёных, тогда как учёные жили дольше, чем представители других категорий ( $p<0,001$ ). Женщины любой из исследованных профессий жили достоверно дольше мужчин ( $p<0,02$ ). Анализ динамики среднего возраста смерти, начиная с I в. н. э. и до конца XX в., показал, что средняя продолжительность жизни (СПЖ) представителей разных профессий постепенно, но неравномерно увеличивалась. Художники-мужчины, родившиеся после 1900 г., жили достоверно дольше ( $p<0,001$ ), чем в предыдущие исторические периоды. У учёных обоего пола, родившихся после 1900 г., продолжительность жизни была достоверно больше ( $p<0,002$ ) по сравнению с учёными, жившими в XIX в. ( $p<0,001$ ). Первые пять мест по СПЖ среди мужчин занимают Нобелевские лауреаты (78,8 года), академики (72,7 года) и члены-корреспонденты РАН (71,7 года), дирижёры (71,1 года) и учёные (71,0 года). Меньше всех живут рок-музыканты — 43,6 года, барды — 53,6 года и поэты — 61,6 года. Среди женщин первые пять мест по СПЖ занимают дирижёры (83,2 года), арфистки (80,9 года), академики РАН (80,3 года), клавесинистки (79,1 года) и скрипачки (78,2 года). Меньше других жили женщины, посвятившие себя рок-музыке (37,6 года), авторской песне (51,4 года) и игре на духовых инструментах (59,0 года). Женщины значительно опережают мужчин по относительному числу долгожителей (90+ лет). Первые пять мест занимают арфистки (43,75%), дирижёры (33,33%), архитекторы (29,17%), скрипачки и виолончелистки (по 20%) и скульпторы (18,99%). У мужчин первую пятерку долгожителей составили лауреаты Нобелевской премии (16,67%), дирижёры (12,12%), академики РАН (7,51%), скрипачи (7,44%) и учёные (7,0%). Столетний рубеж перешагнули 8,33% женщин-академиков и архитекторов, 6,25% арфисток и 4,22% поэтесс, которые писали

и прозу. Среди мужчин доля столетних была на порядок меньшей: у пианистов — 0,76%, у учёных — 0,45% и у скрипачей — 0,42%. Полученные данные подтверждают точку зрения о том, что высокий интеллект и образование прямо коррелируют с высокой продолжительностью жизни и долголетием.

**Ключевые слова:** художники, музыканты, литераторы, поэты, учёные, продолжительность жизни, долгожители, столетние

Установлено, что в значительной мере темп старения и продолжительность жизни человека определяются социально-экономическими условиями и образом жизни [2, 3, 11, 15, 23, 30, 44], тогда как генетические факторы играют важную, но существенно меньшую роль [29]. В последние годы все больший интерес привлекают данные о признаках ускоренного старения у представителей самых разных профессий, например у водителей грузового автотранспорта, моряков дальнего плавания, участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции [1, 6, 16]. С другой стороны, имеются данные о большей продолжительности жизни лиц с высоким социально-экономическим статусом, в частности у лауреатов Нобелевской премии, членов национальных академий наук, известных писателей и актеров [5, 7, 42, 47]. В ряде работ показано, что у профессиональных музыкантов-исполнителей классической музыки дольше сохраняются когнитивные способности [34, 51], тогда как джазовые музыканты живут меньше коллег других музыкальных специальностей [45]. В настоящей статье представлены данные о продолжительности жизни и долгожительстве среди представителей разных творческих профессий.

\* Работа выполнена при поддержке грантом Президента РФ НШ-6383.2012.4.

## Материалы и методы

Источниками информации о датах рождения и смерти служили электронная версия «Большой русской биографической энциклопедии» [8], включавшая все биографические сведения из «Русского биографического словаря» А. А. Половцова; «Большого энциклопедического словаря» издания Брокгауза и Ефрона; «Военной энциклопедии» издания И. В. Сытина; «Словаря исторического о бывших в России писателях духовного чина» митрополита Евгения (Болховитинова); «Биографий Российских генералиссимусов и генерал-фельдмаршалов» Д. Н. Бантыша-Каменского; материалы из «Критико-биографического словаря русских писателей и учёных» С. А. Венгерова; Энциклопедического словаря Русского биографического института Гранат; «Еврейской энциклопедии» издания Брокгауза и Ефрона; «Литературной энциклопедии» издания 1929–1939 гг.; «Подробного словаря русских гравёров XVI–XIX вв.» Д. А. Ровинского и электронная версия «Музыкальной энциклопедии» [14]. Кроме того, были использованы сайты Википедии «По странам» и «По алфавиту», относящиеся к поэтам, писателям, художникам, музыкантам, политикам и др., а также сайты Википедии «Родившиеся в ... году», начиная с I в. н.э. до 1910 г. включительно, проанализированы сайты Википедии «Умершие в ... году», начиная с 1910 г. до 19 июня 2013 г. включительно [9].

Для настоящей работы были выделены «базовые» профессии — «литераторы», «художники» «музыканты» и «учёные». В рамках этих профессий проанализированы соответствующие данные, рассчитанные с учётом «специализации»: так, из общего числа художников выделены категории живописцев, скульпторов и архитекторов, среди литераторов — категории «чистых» поэтов, писателей и тех, кто писал стихи и прозу. Среди музыкантов были выделены категории композиторов, дирижёров, музыкантов-исполнителей, игравших на фортепиано, скрипке, виолончели, органе, духовых инструментах, арфе, клавесине и гитаре. Среди певцов рассмотрены данные, относящиеся к певцам, исполнявшим произведения классического репертуара (оперные певцы), эстрадным певцам, исполнителям авторской песни и рок-музыкантам. Среди оперных певцов выделены категории, соответствующие основным голосам: бас, баритон, тенор и контртенор у мужчин; контральто, меццо-сопрано и сопрано у женщин.

В базу данных включали лиц с установленными датами (годами) рождения и смерти. В тех случаях, когда человек проявил себя в нескольких не связанных между собой профессиях (например, Леонардо да Винчи — выдающийся художник, учёный и изобретатель; А. П. Бородин — профессор химии и композитор), сведения о его продолжительности жизни включали в каждую категорию. В этой работе использованы «грубые» показатели продолжительности жизни, без поправок на «confounding factors», без стандартизации по историческому периоду, стране и т. д. Для каждой категории рассчитывали средний возраст смерти (отдельно для мужчин и женщин), а также стандартную ошибку среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Кроме того, в каждой группе устанавливали долю людей, переживших 90 и 100 лет. Достоверность различий показателей между группами производили по методу Фишера–Стьюдента и  $\chi^2$  [10].

## Результаты и обсуждение

### *Творческая профессия и продолжительность жизни: исторический аспект*

Как можно судить по данным, представленным в табл. 1, средняя продолжительность жизни (СПЖ) художников-мужчин увеличилась с минимума в 63,4 года в XIII–XV вв. до 72,3 года у родившихся после 1900 г. (+8,9 года;  $p < 0,001$ ). У женщин-художниц СПЖ за период с XVI–XVII вв. до XX в. выросла на 10,3 года — с 63,8 до 74,1 года ( $p < 0,001$ ). СПЖ музыкантов в XX в., по сравнению с XVIII и XIX в., снизилась как у мужчин, так и у женщин ( $p < 0,001$ ). СПЖ мужчин-литераторов была практически одинаковой с X до XIX в., и лишь в XX в. достоверно увеличилась. У женщин-литераторов, живших в XIX в., СПЖ достоверно увеличилась по сравнению с жившими в XVIII в. У учёных, как мужчин, так и женщин, родившихся после 1900 г., СПЖ достоверно ( $p < 0,002$ ) увеличилась по сравнению с XVI–XVII вв. — на 10,2 и 17,2 года, соответственно ( $p < 0,001$ ).

А. В. Кременцова и А. А. Конрадов [12] исследовали историческую динамику параметров распределения продолжительности жизни людей 12 развитых стран, охватывающую период 1750–1998 гг. Всего было обработано около 1 200 таблиц смертности. Было установлено, что максимум распределения продолжительности жизни (модальный возраст) с течением времени сдвигается к

более позднему возрасту, его абсолютное значение растет [12]. Однако, как подчеркивают авторы работы, модальный возраст ограничен и стабилизируется при условии сохранения монотонного роста параметров распределения продолжительности жизни со временем и асимптотически стремится к постоянной величине.

Таким образом, выявленная нами историческая динамика продолжительности жизни ограниченных выборок художников, литераторов и учёных отражает тенденции, свойственные народонаселению экономически развитых стран [12, 17, 18]. Однако у музыкантов обоего пола наблюдавшийся в XIX в. подъём СПЖ в XX в. сменяется достоверным её уменьшением. Причины такого уменьшения, как показал дальнейший анализ, обусловлены, главным образом, появлением и значительным распространением в XX в. новых музыкальных жанров, таких как рок-музыка и авторская песня (см. ниже).

#### Творческая профессия и продолжительность жизни: сравнительный аспект

Сведения о продолжительности жизни и относительной частоте долгожительства среди 49 064 представителей разных творческих профессий (45 338 мужчин и 3 726 женщин) с учетом их «специализации» представлены в табл. 2–7.

Различия в СПЖ между мужчинами и женщинами в каждой исследованной категории были высоко достоверными ( $p < 0,01$ ). Среди представителей творческих профессий женщины жили дольше мужчин: художники — на 4,4 года; музыканты — на 1,9 года, литераторы — на 3,7 года, учёные — на 5,5 года. СПЖ литераторов обоего пола была достоверно ( $p < 0,001$ ) меньшей, чем у учёных, художников и музыкантов. Учёные жили достоверно ( $p < 0,01$ ) дольше, чем представители других творческих профессий. СПЖ художников обоего пола была большей, чем у музыкантов ( $p < 0,05$ ), см. табл. 2.

Наши данные соответствуют наблюдениям V. J. Cassandro [28], в работе которого СПЖ 655 литераторов составила  $61,34 \pm 0,57$  года. Музыканты ( $n=157$ ) жили на 3,56 года больше, художники ( $n=560$ ) — на 4,33 года, а учёные ( $n=477$ ) — на 6,33 года дольше литераторов. Среди всех категорий женщины жили в среднем на 3,25 года дольше мужчин. Среди литераторов рассматриваемой выборки поэты составляли 67,8%, что, безусловно, понизило средний возраст смерти литераторов в этой работе. Интересно, что лица,

Таблица 1

Историческая динамика средней продолжительности жизни (СПЖ, лет) среди представителей творческих профессий

Категория	Пол	Период времени, годы н.э.													
		до 999		1000–1249		1250–1499		1500–1699		1700–1799		1800–1899		от 1900	
		n	СПЖ	n	СПЖ	n	СПЖ	n	СПЖ	n	СПЖ	n	СПЖ	n	СПЖ
Художники	м	22	64,1±2,46	20	66,4±2,94	283	63,4±0,83	715	63,9±0,53	831	66,1±0,48 <sup>2)*</sup>	4007	67,7±0,23 <sup>2)*</sup>	1991	72,3±0,33 <sup>2)*</sup>
	ж	1	77	1	64	2	53,0±4,00	19	63,8±4,21	18	67,0±3,12	285	72,3±1,06 <sup>1)*</sup>	264	74,1±1,11 <sup>3)*</sup>
Музыканты	м	3	58,7±7,54	9	60,4±3,89	38	65,3±1,70	287	64,2±0,84	563	64,7±0,58	3171	68,4±0,25	2555	67,2±0,34 <sup>2)*</sup>
	ж	–	–	–	81	–	–	5	64,0±5,11	52	63,5±2,01	578	71,8±0,67 <sup>2)*</sup>	621	67,5±0,83 <sup>2)*</sup>
Литераторы	м	102	63,3±1,54	100	65,9±1,33	199	64,0±1,00	622	61,8±0,62	1112	62,7±0,48	4786	62,7±0,24	3301	65,4±0,32 <sup>2)*</sup>
	ж	11	61,3±4,77	8	60,6±6,94	16	62,9±3,29	41	59,7±2,78	101	63,5±1,61	592	68,0±0,74 <sup>2)*</sup>	497	68,1±0,93
Ученые	м	155	68,7±1,14	103	67,1±1,18	235	65,3±0,88	905	65,2±0,45	2523	67,1±0,27	11515	70,5±0,13	5189	75,4±0,18 <sup>2)*</sup>
	ж	1	45	1	81	2	43,5±25,50	7	61,1±6,28	18	67,9±4,22	266	75,7±0,92	318	78,3±0,77 <sup>1)*, 2)*</sup>

1)\* Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$ ; 2)\*  $p < 0,05$ ; 3)\* различие с показателем предыдущего периода той же категории и пола достоверно,  $p < 0,01$

Средняя продолжительность жизни и относительное число долгожителей среди представителей разных творческих профессий

Категория	Пол	Число долгожителей	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
				абс. число	%	абс. число	%
Художники	м	7 868	68,2±0,17	415	5,27	21	0,27
	ж	590	72,6±0,74 <sup>1)*</sup>	91 <sup>1)*</sup>	15,42	15 <sup>1)*</sup>	2,54
Музыканты	м	6 626	67,4±0,19 <sup>2)*</sup>	348	5,25	24	0,36
	ж	1 257	69,3±0,52 <sup>1)*, 2)*</sup>	134 <sup>1)*</sup>	10,66	14	1,11
Литераторы	м	10 222	63,6±0,10 <sup>2)*, 4)*</sup>	390	3,82	25	0,24
	ж	1 266	67,3±0,53 <sup>1)*, 2)*</sup>	119 <sup>1)*</sup>	9,40	16	1,26
Учёные	м	20 622	71,0±0,10 <sup>3)*, 4)*, 5)*</sup>	1444	7,00	92	0,45
	ж	613	76,5±0,60 <sup>1)*, 2)*, 4)*, 5)*</sup>	110 <sup>1)*</sup>	17,94	12 <sup>1)*</sup>	1,96

<sup>1)\*</sup> Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$ ;

<sup>2)\*</sup> Различие с показателем для художников того же пола достоверно,  $p < 0,01$ ;

<sup>3)\*</sup>  $p < 0,05$ ;

<sup>4)\*</sup> Различие с показателем для музыкантов того же пола достоверно,  $p < 0,01$ ;

<sup>5)\*</sup> Различие с показателем для литераторов того же пола достоверно,  $p < 0,01$

достигшие выдающихся успехов в нескольких областях, жили как, правило, дольше прославившихся только в одной области [28].

В нашей выборке доля мужчин, проживших 90 лет и более, была максимальной среди учёных — 7,00 % и составляла у художников, музыкантов и литераторов 5,27; 5,25 и 3,82 %, соответственно. У женщин долгожителей было больше всего среди учёных (17,94 %), несколько меньше среди художниц и музыкантов (15,42 и 10,66 %, соответственно) и наименьшее число — среди литераторов (9,40 %) (см. табл. 2).

У мужчин столетнего возраста достигли 0,45 % учёных, 0,36 % музыкантов, 0,27 % художников и только 0,24 % литераторов. У женщин 100 лет и более прожили 2,54 % художников, 1,96 % учёных, 1,26 % литераторов и менее всего музыкантов — 1,11 %.

#### Художники

При анализе параметров продолжительности жизни среди представителей разных «специализаций» художников было установлено, что СПЖ скульпторов-мужчин была на 2 года большей ( $p < 0,01$ ), чем СПЖ живописцев, тогда как у женщин архитекторов, скульпторов и живописцев было одинаковой (см. табл. 3). Художницы отличались завидным долголетием — до 90-летнего возраста дожили 29,17 % женщин-архитекторов, 18,99 % скульпторов-женщин и 14,45 % живописцев, а до 100-летнего возраста — 8,33 % архитекторов, 2,53 % скульпторов и 2,31 % живописцев.

У мужчин соответствующие показатели были существенно меньше: до 90-летнего возраста — 5,37 %, до 100-летнего — 0,11 % скульпторов; 5,37 и 0,29 % — художников-живописцев; 5,17 и 0,26 % — архитекторов, соответственно.

Анализ продолжительности жизни среди 426 художников-мужчин (скульпторов и живописцев) показал, что средний возраст смерти у живших с 1200 по 1599 г. составлял 63,0 года (51,8–71,3 года) и у живших с 1600 по 1900 г. — 70,0 лет (60,0–79,0 лет) [27]. По нашим данным, СПЖ мужчин-художников, живших с 1250 по 1499 г., составляла 63,4 года, со временем постепенно увеличивалась и у живших в XIX и XX вв. составляла 67,7 и 72,3 года, соответственно ( $p < 0,01$ ). Р. Greenspan и соавт. [33], проанализировав данные о датах рождения и смерти европейских старых мастеров (262 живописца и 144 скульптора), установили, что скульпторы жили в среднем на 3 года больше, чем живописцы ( $63,6 \pm 0,9$  и  $67,4 \pm 1,1$  года, соответственно,  $p < 0,01$ ). Авторы полагают, что энергозатраты скульпторов, использующих долото и молоток как орудия труда, превышают энергозатраты живописцев. При этом физический труд, свойственный скульпторам, положительным образом сказывается на состоянии их иммунитета и сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. В комментарии на эту работу указывалось, что у живописцев отрицательную роль мог играть контакт с токсическими компонентами красок, в частности с так называемыми белым и красным свинцом или красителями, содержащими мышьяк,

Таблица 3

## Средняя продолжительность жизни и относительное число долгожителей среди художников

Категория	Пол	Число долгожителей	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
				абс. число	%	абс. число	%
Живописцы	м	5 871	67,8±0,20	315	5,37	17	0,29
	ж	519	72,4±0,80*	75*	14,45	12*	2,31
Скульпторы	м	916	69,8±0,48	51	5,57	1	0,11
	ж	79	72,0±1,96	15*	18,99	2*	2,53
Архитекторы	м	1 525	69,1±0,34	79	5,18	4	0,26
	ж	24	74,8±3,69*	7*	29,17	2*	8,33

\* Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$ 

Таблица 4

## Средняя продолжительность жизни и относительное число долгожителей среди музыкантов с учетом «специализации»

Категория	Пол	Число долгожителей	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
				абс. число	%	абс. число	%
Композиторы	м	3728	66,9±0,25	170	4,56	10	0,27
	ж	132	69,3±1,65 <sup>2)*</sup>	16 <sup>1)*</sup>	12,12	3	2,27
Дирижеры	м	1290	71,1±0,36 <sup>3)*</sup>	87	6,74	2	0,16
	ж	18	83,2±2,69 <sup>1)*, 3)*</sup>	6 <sup>1)*</sup>	33,33	0	0
Фортепиано	м	791	68,8±0,55	52	6,57	6	0,76
	ж	201	74,5±1,19 <sup>1)*</sup>	33 <sup>1)*</sup>	16,42	4	1,99
Скрипка	м	712	69,9±0,54	53	7,44	3	0,42
	ж	45	78,2±1,99 <sup>1)*</sup>	9 <sup>1)*</sup>	20,00	0	0
Виолончель	м	227	69,9±0,94	14	6,17	1	0,44
	ж	10	70,4±3,64	2 <sup>1)*</sup>	20,00	0	0
Орган	м	340	68,9±0,78	17	5,00	0	0
	ж	3	63,0±15,87	0	0	0	0
Духовые	м	419	69,1±0,70	22	5,25	1	0,24
	ж	3	59,0±17,24	0	0	0	0
Арфа	м	54	66,3±2,03	2	3,70	0	0
	ж	32	80,9±3,04 <sup>1)*</sup>	14 <sup>1)*</sup>	43,75	2	6,25
Клавесин	м	74	65,1±1,77	3	4,05	0	0
	ж	16	79,1±2,63 <sup>1)*</sup>	2	12,50	0	0
Гитара	м	125	58,7±1,53 <sup>3)*</sup>	3	2,40	0	0
	ж	7	56,3±9,90	0	0	0	0

<sup>1)\*</sup> Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$ ;<sup>2)\*</sup>  $p < 0,05$ ;<sup>3)\*</sup> Различие с показателем для композиторов того же пола достоверно,  $p < 0,001$ 

кадмий и хром [20]. В качестве примера приводится случай ранней смерти художника Антонио Ватто (1684–1721), имевшего привычку посасывать кончик кисти. Эти же авторы сообщили, что СПЖ 128 скульпторов и 649 живописцев, живших в Европе с XV по XVIII в., увеличивалась и составила 67 и 62 года, соответственно [21]. По

данным Международного агентства по изучению рака [41], имеются существенные доказательства увеличения риска рака легкого и мочевого пузыря у художников-живописцев. При этом указывается, что канцерогенную опасность, наряду с красителями, могут представлять растворители красок, в частности бензин и толуол.

*Музыканты*

Нами были проанализированы сведения о продолжительности жизни и долгожительстве у 7 883 музыкантов (6 626 мужчин и 1 257 женщин) разных жанров и специальностей. СПЖ 6 626 музыкантов-мужчин составила  $67,4 \pm 0,19$  года, а 1 257 женщин —  $69,3 \pm 0,52$  года,  $p < 0,001$ .

Дирижёры-мужчины жили в среднем дольше мужчин-композиторов —  $71,1 \pm 0,36$ , и  $66,9 \pm 0,25$  года,  $p < 0,01$  (см. табл. 4). Для женщин соот-

ветствующие показатели составили  $83,2 \pm 2,69$  и  $69,3 \pm 1,65$  года,  $p < 0,05$ . Среди дирижёров-женщин было больше и долгожительниц — 33,33 % дирижёров и 12,5 % композиторов, тогда как доля дирижёров-мужчин, проживших 90 лет и более, составила 6,74 %, а композиторов — 4,56 % (различие с соответствующими показателями для женщин достоверно,  $p < 0,01$ ).

СПЖ существенно различалась среди мужчин-исполнителей классической музыки, игравших на

Таблица 5

**Средняя продолжительность жизни и относительное число долгожителей среди певцов разных жанров/категорий**

Категория	Пол	Число долгожителей	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
				абс. число	%	абс. число	%
Певцы классического репертуара	м	1 401	$62,5 \pm 0,46$	46	3,28	7	0,50
	ж	911	$67,1 \pm 0,63^{1)*}$	70	7,68	7	0,77
Эстрадные певцы	м	455	$60,9 \pm 0,86$	20	4,40	3	0,66
	ж	324	$61,6 \pm 1,15$	22	6,79	1	0,31
Авторская песня	м	339	$53,6 \pm 0,96^{2)*}$	6	1,77	1	0,29
	ж	50	$51,4 \pm 3,07^{2)*}$	4	8,00	0	0
Рок	м	268	$43,6 \pm 0,88^{2)*}$	0	0	0	0
	ж	28	$37,0 \pm 2,46^{2)*}$	0	0	0	0
Бас	м	212	$66,7 \pm 0,96$	3	1,42	1	0,47
Баритон	м	261	$68,2 \pm 0,80$	10	3,83	0	0
Тенор	м	303	$67,4 \pm 0,77$	12	3,96	2	0,66
Контртенор	м	9	$71,9 \pm 3,08$	0	0	0	0
Контральто	ж	66	$69,2 \pm 2,09$	6	9,09	0	0
Меццо-сопрано	ж	136	$69,7 \pm 1,35$	9	6,62	1	0,74
Сопрано	ж	380	$72,9 \pm 0,76^{3)*}$	32	8,42	3	0,79

<sup>1)\*</sup> Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$ ;

<sup>2)\*</sup> Различие с показателем для исполнителей классики того же пола достоверно,  $p < 0,001$ ;

<sup>3)\*</sup> Различие с показателем для меццо-сопрано достоверно,  $p < 0,01$

Таблица 6

**Средняя продолжительность жизни и относительное число долгожителей среди литераторов с учетом «специализации»/категории**

Категория	Пол	Число долгожителей	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
				абс. число	%	абс. число	%
Поэты	м	3061	$59,3 \pm 0,33$	85	2,78	11	0,36
	ж	375	$61,6 \pm 1,05$	26*	6,93	2	0,53
Поэты-писатели	м	1792	$63,2 \pm 0,38^{**}$	54**	3,01	1	0,06
	ж	166	$68,1 \pm 1,58^{*,**}$	20*,**	12,05	7*	4,22
Писатели	м	5369	$66,1 \pm 0,21^{**}$	251**	4,67	13	0,24
	ж	725	$70,0 \pm 0,64^{*,**}$	73*,**	10,07	7	0,97

\* Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$

\*\* Различие с показателем для «чистых» поэтов того же пола достоверно,  $p < 0,001$

Средняя продолжительность жизни и относительное число долгожителей среди учёных с учётом степени их общественного признания

Категория	Пол	Число долгожителей	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
				абс. число	%	абс. число	%
Учёные	м	20 622	71,0±0,10	1444	7,00	92	0,45
	ж	613	76,5±0,60*	110*	17,94	12*	1,96
Лауреаты Нобелевской премии	м	516	78,8±0,47**	86	16,67	0	0
	ж	22	77,7±2,52	3	13,64	1	4,55
Академики РАН	м	1 171	72,7±0,37	88	7,51	4	0,34
	ж	12	80,3±3,29*	2*	16,67	1	8,33
Члены-корреспонденты РАН	м	1782	71,7±0,27	83	4,66	3	0,17
	ж	24	75,9±2,28	2	8,33	0	0

\* Различие с показателем для мужчин достоверно,  $p < 0,001$ \*\* Различие с показателем для учёных того же пола достоверно,  $p < 0,001$ 

разных инструментах, варьируя от 69,9 года у скрипачей и виолончелистов до 65,1 года у игравших на клавесине, до 58,7 года у гитаристов. У женщин СПЖ варьировала от 80,9 года у арфисток до 63,0 у органисток и гитаристок (56,3 года), см. табл. 4. Относительное число мужчин, доживших до 90 лет и более среди этой категории музыкантов, варьировало от 7,44 % у скрипачей до 2,40 % у гитаристов и у женщин — от 20 % у скрипачек и виолончелисток до 12,5 % у игравших на клавесине. Неожиданно высокой была доля долгожителей среди арфисток — 43,75 % ( $p < 0,01$ ), тогда как никто из женщин, игравших на органе, гитаре и духовых инструментах не дожил до своего 90-летия.

Среди певцов-мужчин СПЖ была наибольшей у исполнителей классического репертуара:  $62,5 \pm 0,46$  года, у исполнителей эстрадного жанра —  $60,9 \pm 0,86$  года, у бардов (исполнителей авторской песни) —  $53,6 \pm 0,96$  года ( $p < 0,01$ ) и наименьшей у рок-музыкантов —  $43,6 \pm 0,88$  года ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 5). Среди женщин соответствующие показатели составили: у исполнительниц классического репертуара —  $67,1 \pm 0,63$  года, у исполнительниц эстрадного жанра —  $61,6 \pm 1,15$  года ( $p < 0,01$ ), у исполнительниц авторской песни —  $51,4 \pm 3,07$  года ( $p < 0,01$ ), у рок-музыкантов —  $37,0 \pm 2,46$  года ( $p < 0,01$ ), достоверность рассчитывали по сравнению с исполнителями классического репертуара. Доля лиц, проживших 90 лет и более, среди мужчин была максимальна у эстрадных певцов — 4,4 %, оперных певцов — 3,28 % и существенно меньше у бардов — 1,77 %. Среди женщин доля доживших до 90 лет была

максимальна среди исполнителей авторской песни — 8,0 %, классического репертуара — 7,68 % и эстрады — 6,79 %. Среди рок-музыкантов обоего пола долгожителей не было (см. табл. 5).

Среди певцов классического репертуара-мужчин достоверных различий в СПЖ выявлено не было, она варьировала от 66,7 года у басов до 71,9 года у контртеноров. Женщины обладательницы сопрано жили дольше, чем меццо-сопрано (72,9 и 69,7 года, соответственно,  $p < 0,01$ ). Доля долгожителей составила 9,09 % у контральто, 8,42 % у сопрано и 6,62 % у меццо-сопрано и мужчин-певцов — от 3,96 % у теноров до 0 у контртеноров.

Таким образом, ПЖ музыкантов оказалась связанной с особенностями исполняемой ими музыки (см. табл. 5). Низкую СПЖ рок-музыкантов и исполнителей авторской песни обоего пола можно было бы объяснить образом их жизни. Однако маловероятно, что различия в СПЖ и доле долгожителей, выявленные у композиторов и дирижёров, а также в некоторых других категориях музыкантов (арфистки, клавесинистки и др.), могут быть связаны с этими обстоятельствами. Можно предположить, что установленные закономерности определяются особенностями музыки, с которыми связана жизнь соответствующих категорий музыкантов.

Наши данные о меньшей СПЖ певич-контральто по сравнению с сопрано соответствуют наблюдениям E. L. Abel и соавт. [22]. Эти исследователи также не обнаружили статистически значимых различий в продолжительности жизни среди оперных певцов-мужчин. Авторы полага-

ют, что причиной большей СПЖ певцов по сравнению с певцами-мужчинами может быть уровень эстрогенов, оказывающих благоприятный эффект на гены долголетия. Интересно, что в нашей выборке оперных певцов контртеноры жили на 5,2 года дольше басов ( $p < 0,05$ ). Имеются данные, что джазовые музыканты живут меньше, чем исполнители классической музыки [45]. Смертность среди 1 489 рок-музыкантов и исполнителей поп-музыки, достигших популярности между 1956 и 2006 г., была существенно большей по сравнению со средней популяцией населения США и Великобритании, стандартизированной по возрасту, полу, расовой и этнической принадлежности. Средний возраст умерших звёзд рок-музыки составил 45,2 года в Северной Америке и 39,6 года в странах Европейского союза [25], что совпадает с нашими оценками (см. табл. 5).

В ряде работ показано, что у исполнителей инструментальной классической музыки замедляется ментальное старение и возрастное снижение когнитивных способностей, пропорциональное интенсивности их занятий музыкой [26, 34, 35, 51]. Классическая музыка снижает стрессы у специалистов по музыкотерапии [31] и улучшает качество жизни терминальных онкологических больных [36]. В экспериментах на крысах было показано, что шумная музыка усиливала метастазирование карциносаркомы Уокера-256, тогда как классическая музыка ослабляла его [40].

#### *Литераторы*

СПЖ среди поэтов-мужчин была заметно меньшей (на 6,8 года) при сравнении с таким же показателем для писателей, тогда как СПЖ поэтесс была на 8,4 года короче, чем у писательниц. Поэты, которые наряду со стихосложением писали прозу (мы их обозначили как «поэты-писатели»), занимали по СПЖ промежуточную позицию. Доля долгожителей (90+ лет) была также большей среди писателей (4,67%), чем среди поэтов (2,78%), среди писательниц (10,07%) — по сравнению с поэтессами (6,93%), см. табл. 6.

J. С. Kaufman [37] проанализировал данные о продолжительности жизни 1 987 литераторов обоего пола (беллетристов, поэтов, драматургов и документалистов), принадлежащих к четырём разным культурам: американской, китайской, турецкой и восточноевропейской, живших с 390 г. н. э. по первую половину XX в. Поэты обоего пола жили достоверно меньше, чем другие литераторы во всех изученных культурах. СПЖ 694

поэтов составила 62,1 года, а 59 поэтесс — 63,7 года, тогда как 611 писателей-мужчин — 65,3 года (+ 3,2 года) и 106 писательниц-женщин — 69,6 года (+5,9 года). По нашим данным, полученным на значительно большей выборке (3 061 поэт и 375 поэтесс, 5 369 писателей и 725 писательниц), соответствующая разница между показателем для писателей и поэтов составила у мужчин 6,4 года, у женщин — 8,2 года (см. табл. 3). Обсуждая возможные причины более короткой ПЖ поэтов, отмечают, что поэты чаще страдают психическими заболеваниями, склонны к депрессии и суицидам [37]. Поэты обычно в более молодом возрасте получают общественное признание, чем писатели и учёные. Великие поэты затрачивают значительно больше энергии на создание своих произведений и часто уже в 20–30-летнем возрасте достигают вершин своего творчества. Как правило, писатели создают свой «главный» труд в более зрелом возрасте.

#### *Учёные*

Интересными оказались различия в СПЖ между обычными учёными и учёными, получившими общественное признание. Так, Нобелевские лауреаты-мужчины жили на 6,1 года дольше академиков РАН, на 7,1 года дольше членов-корреспондентов РАН и на 8,7 года дольше «простых» учёных-мужчин, тогда как среди женщин таких различий выявлено не было (см. табл. 7). По данным В. Г. Берёзкина и А. Л. Буляницы [7], СПЖ Нобелевских лауреатов-мужчин превышала СПЖ академиков РАН на 2,8 года, а членов-корреспондентов РАН — на 5,7 лет, тогда как среднероссийский показатель средней ожидаемой ПЖ для мужского населения РФ в 1988–1989 гг. составил 64,4 года. Следует отметить, что подавляющее число Нобелевских лауреатов жили и живут в США, что, естественно, сказывается на СПЖ.

По нашим данным, доля долгожителей (90+ лет) также была существенно большей (16,67%) у мужчин-Нобелевских лауреатов по сравнению с 7,51% у академиков и 4,66% членов-корреспондентов РАН и 3,48% у рядовых учёных. Среди женщин соответствующие показатели составили 13,64; 16,67; 8,33 и 2,94% (см. табл. 7).

По данным, полученным в Институте демографических исследований общества им. Макса Планка (Росток, Германия), долголетие членов РАН не следует переоценивать. Несмотря на то, что продолжительность жизни академической эли-

ты была на 2–3 года больше, чем всех мужчин, имеющих высшее образование в России, она все же на 1,5–3 года меньше, чем у мужчин с высшим образованием в Швеции, занятых умственным трудом, и на 3,5 года меньше членов Королевского общества Великобритании [24].

По данным В. Н. Анисимова и А. И. Михальского [5], на 1 июля 2004 г. жили и здравствовали 223 из 547 Нобелевских лауреатов-учёных (40,8 %) и лишь 20 % из сотни Нобелевских лауреатов по литературе. СПЖ 404 умерших на тот период лауреатов-мужчин составила 77,8 года. Она была минимальной среди химиков (76,0 лет) и максимальной среди экономистов (84,8 года). Лауреаты по физике, литературе и по физиологии или медицине занимали промежуточную позицию (77,4; 77,5 и 78,3 года, соответственно). Заметим, что, по нашим данным, на 1 июля 2013 г. умерли 516 Нобелевских лауреатов-мужчин, а средний возраст умерших составил 78,8 года. Показатель максимальной продолжительности жизни Нобелевских лауреатов был одинаков во всех дисциплинах и достигал 95–99 лет. В последние годы отмечен бурный рост числа столетних среди учёных [46], однако до сих пор ни один Нобелевский лауреат-мужчина не преодолел этого рубежа. Единственная женщина, совершившая это, нейробиолог Рита Леви-Монтальчини (Италия), в 1986 г. удостоенная Нобелевской премии по физиологии или медицине, умерла в 2012 г. в возрасте 103 лет. СПЖ 80 мужчин, удостоенных Нобелевской премии по литературе, составила 77,5 года, что на 13,9 года больше, чем среди всех литераторов, на 14,8 года больше литераторов, живших в XIX в., и на 12,1 года больше, чем литераторов, родившихся после 1900 г. (см. табл. 1).

### Заключение

Сравнение показателей продолжительности жизни представителей разных творческих профессий показало, что первые пять мест по СПЖ среди мужчин занимают Нобелевские лауреаты (78,8 года), академики (72,7 года) и члены-корреспонденты РАН (71,7 года), дирижёры (71,1 года), от которых практически не отстают рядовые учёные (71,0 год). Меньше всех живут рок-музыканты — 43,6 года, барды — 53,6 года и поэты — 61,6 года. Среди женщин первые пять мест по СПЖ занимают дирижёры (83,2 года), арфистки (80,9 года), академики РАН (80,3 года), клавесинистки (79,1 года) и скрипачки (78,2 года). Меньше других жили женщины, по-

святившие себя рок-музыке (37,6 года), авторской песне (51,4 года) и игре на духовых инструментах (59 лет).

Женщины с большим отрывом опережают мужчин по относительному числу долгожителей (90+ лет) в каждой из выборок. Первые пять мест занимают арфистки (43,75 %), дирижёры (33,33 %), скрипачки и виолончелистки (по 20 %), скульпторы (18,99 %). У мужчин первую пятерку долгожителей составили лауреаты Нобелевской премии (16,67 %), дирижёры (12,12 %), академики РАН (7,51 %), скрипачи (7,44 %) и учёные (7,0 %). Столетний рубеж перешагнули 8,33 % женщин-академиков, 6,25 % арфисток, 4,22 % поэтесс-писательниц и 2,51 % художниц. У мужчин доля столетних была на порядок меньшей. Здесь лидерами были пианисты (0,76 %), учёные (0,45 %) и скрипачи (0,42 %). Не оказалось ни одного рок-музыканта (обоёго пола) и контртенора, кто дожил бы до 90 лет. Меньше других долгожителей было среди певцов-басов (1,42 %) и бардов (1,77 %). Примеры максимального долгожительства представителей разных творческих профессий приведены в табл. 8.

Полагают, что лица, прожившие 100 лет и более, представляют собой лучший пример успешного старения, поскольку у них практически отсутствуют основные ассоциированные со старением заболевания или они развиваются значительно позднее [32, 43]. По данным на 1993 г., среди 500 столетних японцев (в целом по стране) 18,2 % мужчин имели высшее образование [50]. Можно предполагать, что люди с более высоким уровнем образования находились экономически в более привилегированном положении, что позволяло иметь лучшее состояние здоровья и предупреждать заболевания. Полученные нами данные подтверждают точку зрения о том, что высокий интеллект и образование являются факторами, способствующими большей продолжительности жизни и долголетию [38]. Биологический возраст 70-летних шведов, рождённых в 1922 г., оцениваемый по психометрическим тестам, был достоверно меньшим по сравнению с таковым у 70-летних, рождённых в 1906/1907 гг., что коррелировало с более длительным и высоким уровнем образования [48].

«Что может человек предпринять против смерти и её предтечи — старости? Единственным оружием человека ... может быть только разум в его высшем проявлении — в науке!», — писал почти 100 лет тому назад П. Ю. Шмидт [4, 19]. Исследования последних лет полностью подтверждают этот тезис

## Примеры долгожительства среди представителей творческих профессий

№	ФИО	Годы жизни	Продолжительность жизни, лет	Пол
<i>Художники</i>				
1	Ефимов Борис Ефимович	1900–2008	108	м
2	Бизунски Пинхас	1885–1992	107	м
3	Вуд Беатрис	1893–1998	105	ж
4	Орасио Коппола	1906–2012	105	м
5	Сун Мэйлин	1897–2003	105	ж
6	Цайзель Ева	1896–2011	105	ж
7	Бурова Нина Фёдоровна	1894–1998	104	ж
8	Нимейер Оскар	1907–2012	104	м
9	Фейгин Моисей Александрович	1904–2008	103	м
10	Вериго Магдалина Брониславовна	1891–1994	103	ж
<i>Музыканты</i>				
1	Ши Джордж Беверли	1898–2013	114	м
2	Хестерс Йоханнес	1903–2011	108	м
3	Орнштейн Лев	1893–2002	108	м
4	Кюэно Юг Адемар	1902–2010	108	м
5	Гуссенс Сидони	1899–2004	105	ж
6	Ланг Маргарет	1867–1972	104	ж
7	Мейнер Уэйд	1907–2011	104	м
8	Картер Эллиотт Кук	1908–2012	103	м
9	Ле Флем Поль	1881–1984	103	м
10	Барабашов Вячеслав Андреевич	1901–2004	103	м
<i>Литераторы</i>				
1	Саша Красный	1882–1995	112	м
2	Маас Фредерика Сэгор	1900–2012	111	ж
3	Троицкий Николай Александрович	1903–2011	108	м
4	Эббот Джордж	1887–1995	107	м
5	Вуд Беатрис	1893–1998	105	ж
6	Дучиминская Ольга Васильевна	1883–1988	104	ж
7	Потапов Михаил Михайлович	1904–2007	103	м
8	Айала Франсиско	1906–2009	103	м
9	Ливингстон Хилл Рут	1898–2001	103	ж
10	Дижур Белла Абрамовна	1903–2006	102	ж
<i>Учёные</i>				
1	Денмарк Лейла	1898–2012	114	ж
2	Кричевский Михаил Ефимович	1897–2008	111	м
3	Фиторис Леопольд	1891–2002	110	м
4	Троицкий Николай Александрович	1903–2011	108	м
5	Чэнь Ханьшэн	1897–2004	107	м
6	Никольский Сергей Михайлович	1905–2012	107	м
7	Бизунски Пинхас	1885–1992	107	м
8	Кадури Ицхак	1898–2006	107	м
9	Бекман Арнольд	1900–2004	104	м
10	Мэннинг Уэйн Эйер	1899–2004	104	м

нашего соотечественника. Доказано, что умные живут дольше и меньше болеют. Так, чем выше уровень интеллекта у ребёнка, тем больше шансов у него прожить дольше. Смертность людей с высоким уровнем образования в четыре раза ниже, чем смертность малообразованных. Установлено, что мозг без нагрузки стареет гораздо быстрее [2, 13]. Неудивительно, что была выявлена существенная взаимосвязь уровня коэффициента интеллекта IQ (intelligence quotient) и состояния здоровья человека [38, 39]. IQ определяет поведение человека, которое зачастую является причиной разных заболеваний. Люди с высоким уровнем IQ бросали курить чаще, чем те, у которых умственные способности были ниже среднего. Однако на Окинаве 18% столетних мужчин и 42% женщин никогда не посещали школу, что свидетельствует о том, что высокий уровень образования не является универсальным фактором, способствующим долголетию во всех регионах [52]. Важно отметить, что IQ влияет на продолжительность жизни вне зависимости от социальных факторов.

Недавно было установлено, что у лиц с высоким уровнем образования более длинные теломеры, чем у малообразованных [23, 49, 53]. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что интенсивный творческий труд является фактором, способствующим увеличению продолжительности жизни и долголетию. Музыканты-исполнители классической музыки живут дольше, чем рок-музыканты. Можно предположить, что люди, предпочитающие слушать классическую музыку, имеют больше шансов прожить долгую жизнь по сравнению с выбирающими рок-музыку.

*Авторы выражают глубокую признательность программисту А. С. Чиркову, создавшему систему получения и обработки информации, без которой выполнение этой работы было бы невозможным, а также докт. мед. наук М. А. Забежинскому и докт. биол. наук Г. Л. Сафаровой за ценные советы и замечания, высказанные ими при подготовке статьи к печати.*

## Литература

1. Алишев Н. В., Свистов А. С., Рыжман Н. Н. и др. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 110–124.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.
3. Анисимов В. Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды // Рос. физиол. журн. 2010. Т. 96. С. 817–833.
4. Анисимов В. Н. Борьба со старостью: надежда на разрыв // Природа. 2012. № 1. С. 88–95.
5. Анисимов В. Н., Михальский А. И. Старее ли Нобелевский лауреат? Математический анализ возраста и продолжительности жизни лауреатов Нобелевской премии за 1901–2003 гг. // Успехи геронтол. 2004. Т. 15. С. 14–22.
6. Башкирёва А. С. Показатели ускоренного старения у водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2004. Т. 14. С. 34–43.
7. Берёзкин В. Г., Буляница А. Л. О некоторых демографических характеристиках членов Российской академии наук в XX в. // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 29–39.
8. Большая русская биографическая энциклопедия. М.: Изд-во ООО «БИЗНЕССОФТ» (ИДДК), 2004.
9. Википедия, свободная энциклопедия, <http://ru.wikipedia.org>.
10. Гублер Е. Г. Количественные методы анализа результатов медицинских исследований. Л.: Медицина, 1978.
11. Коркушко О. В., Шатило В. Б. Ускоренное старение и пути его профилактики // Буковин. мед. вестн. 2009. Т. 13. № 4. С. 153–158.
12. Кременцова А. В., Конрадов А. А. Историческая динамика распределения продолжительности жизни человека // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 14–21.
13. Маньковский Н. Б., Минц А. Я., Кузнецова С. М., Белоног Р. П. Долгожители: Нейрофизиологические аспекты. Л.: Наука, 1985.
14. Музыкальная энциклопедия. М.: Директ-Медиа Паблишинг, 2006. ISBN: 23800 с.
15. Никитин Ю. П., Татарина О. В. Демографические показатели долголетия населения основных регионов Сибири и Дальнего Востока // Успехи геронтол. 1998. Т. 2. С. 33–36.
16. Никитина В. Н. О взаимосвязи раннего старения организма с воздействием электромагнитных излучений // Клини. геронтол. 1997. № 3. С. 14–18.
17. Урланис Б. Ц. Историческая демография (избр. тр.). М.: Наука, 2007.
18. Урланис Б. Ц. Эволюция продолжительности жизни. М.: Статистика, 1978.
19. Шмидт П. Ю. Борьба со старостью. Петроград: Изд. П. П. Сойкина, 1915.
20. Abastado P., Chemla D. Lives of the artists // Age & Aging. 2008. Vol. 37. P. 605–607.
21. Abastado P., Guiramand G., Bousquet B. Exploring signs of ageing and the life span since the 15th century through self-portraits // Aging Soc. 2105. Vol. 25 (Part 2). P. 147–158.
22. Abel E. L., Kruger M. M., Pandya K. Sopranos but not tenors live longer // Aging Male. 2012. Vol. 15. P. 109–110.
23. Adler N., Pantell M. S., O'Donovan A. et al. Educational attainment and late life telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study // Brain Behav. Immunol. 2013. Vol. 27. P. 15–21.
24. Andreev E. M., Jdanov D., Shkolnikov V. M., Leon D. A. Long-term trends in the longevity of scientific elites: evidence from the British and the Russian academies of science // Popul. Stud. (Camb). 2011. Vol. 65. P. 319–334.
25. Bellis M. A., Hughes K., Sharples O. et al. Dying to be famous: retrospective cohort study of rock and pop star mortality and its association with adverse childhood experiences // BMJ Open. 2012. Vol. 2(6). pii: e002089. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002089. Print 2012.
26. Brodsky W. Rationale behind investigating positive aging among symphony orchestra musicians: A call for a new area of empirical study // Music. Scientiae. 2011. Vol. 15. № 1. P. 3–15.
27. Carrieri M. P., Serriano D. Longevity of popes and artists between the 13th and the 19th century // Int. J. Epidemiol. 2005. Vol. 34. P. 1435–1444.
28. Cassandro V. J. Expanding premature mortality across fields of creative endeavor // J. Pers. 1996. Vol. 66. P. 805–833.
29. Finch C. E. Longevity, senescence, and the genome. Chicago: Univ. Chicago Press, 1990.

30. Fitzpatrick R. Social status and mortality // *Ann. intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 1001–1019.
31. Fowler K. L. The relations between personality characteristics, work environment, and the professional well-being of music therapists // *J. Music Ther.* 2006. Vol. 43. P. 174–197.
32. Franceschi C., Motta L., Motta M. et al. The extreme longevity: The state of the art in Italy // *Exp. Geront.* 2008. Vol. 43. P. 45–52.
33. Greenspan P., Henz G., Hargrove J. L. Lives of the artists: differences in longevity between old master sculptors and painters // *Age & Aging.* 2008. Vol. 37. P. 102–104.
34. Hanna-Pladdy B., Gajewski B. Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities // *Front. Human Neurosci.* 2012. Vol. 6. Article 198. doi: 10.3389/fnhum.2012.00198. P. 1–11.
35. Hanna-Pladdy B., MacKay A. The relation between instrumental musical activity and cognitive aging // *Neuropsychology.* 2011. Vol. 25. P. 378–386.
36. Hillard R. E. The effect of music therapy on the quality and length of life of people diagnosed with terminal cancer // *J. Music Ther.* 2003. Vol. 42. P. 113–137.
37. Kaufman J. C. The cost of muse: poets die young // *Death Studies.* 2008. Vol. 27. P. 813–821.
38. Kanazawa S. IQ and the health of states // *Biodemography Soc. Biol.* 2008. Vol. 54. P. 200–213.
39. Lager A., Bremberg S., Vågerö D. The association of early IQ and education with mortality: 65 year longitudinal study in Malmö, Sweden // *Brit. med. J.* 2009. Vol. 339. P. b5282.
40. Nunez M. J., Mana P., Linares D. et al. Music, immunity and cancer // *Life Sci.* 2002. Vol. 71. P. 1047–1057.
41. *Painting, Firefighting, and Shiftwork* // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC. 2010. Vol. 98.
42. Redelmeier D. A., Singh S. Survival in academy award-winning actors and actresses // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 955–962.
43. Robine J.-M., Caselli G. An unprecedented increase in the number of centenarians // *Genus.* 2005. Vol. 61. P. 57–82.
44. Schulz-Aellen M.-F. *Aging and Human Longevity.* Boston: Birkhauser, 1997.
45. Spencer F. J. Premature death in jazz musicians: fact or fiction? // *Amer. J. Publ. Hlth.* 1991. Vol. 81. P. 804–805.
46. Sri Kantha S. Centenarian scientists: an unusual cluster newly formed in the 20th century // *Med. Hypothes.* 2001. Vol. 57. P. 750–753.
47. Staud R. Survival in academy award-winning actors and actresses // *Ann. intern. Med.* 2003. Vol. 138. P. 77.
48. Steen G., Berg S., Steen B. Cognitive function in 70-year-old men and women. A 16-year cohort difference population study // *Aging (Milano).* 1998. Vol. 10. P. 120–126.
49. Steptoe A., Hamer M., Butcher L. et al. Educational attainment but not measures of current socioeconomic circumstances are associated with leukocyte telomere length in healthy older men and women // *Brain Behav. Immun.* 2011. Vol. 25. P. 1292–1298.
50. Tauchi H., Sato T., Watanabe T. *Japanese Centenarians: Medical research for the final stages of human aging.* Aichi, Japan: Aichi Medical University, 1999.
51. Wan C. Y., Schlaug G. Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span // *Neuroscientist.* 2010. Vol. 16. P. 566–577.
52. Willcox B. J., Willcox D. C., He Q. et al. Siblings of Okinawan centenarians share lifelong mortality advantages // *J. Geront. Biol. Sci.* 2006. Vol. 61A. P. 345–354.
53. Yaffe K., Lindquist K., Kluse M. et al. Telomere length and cognitive function in community-dwelling elders: findings from the Health ABC Study // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 11. P. 2055–2060.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 405–416

V. N. Anisimov<sup>1</sup>, G. M. Zharinov<sup>2</sup>

#### LIFE SPAN AND LONGEVITY IN REPRESENTATIVES OF CREATIVE PROFESSIONS

<sup>1</sup> N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 ul. Leningradskaya, Pesochny, St.Petersburg 197758; e-mail: aging@mail.ru; <sup>2</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Surgery Technologies, 70 ul. Leningradskaya, Pesochny, St.Petersburg, 197758; e-mail: asatur15@mail.ru

The article presents data on mean age of death of 49 064 representatives of various creative professions: visual artists (painters, sculptors, architects,  $n=8\ 458$ ), musicians (composers, conductors, singers, pianists, violinists, etc.  $n=7\ 883$ ), writers and poets ( $n=11\ 488$ ), scientists ( $n=21\ 235$ ). The mean age of death among writers and poets was significantly ( $p<0,001$ ) less than that in visual artists, musicians and scientists whereas scientists lived longer than representatives of other categories ( $p<0,001$ ). Women lived longer than men of any studied categories ( $p<0,02$ ). It was shown that the mean age of death gradually but irregularly increased since the 1<sup>st</sup> century A. C. until the 20<sup>th</sup> century in any professional cohort. Visual artists-men in 20<sup>th</sup> century lived longer than in previous historical periods ( $p<0,001$ ). Scientists both females and males in 20<sup>th</sup> century lived longer than these in 19<sup>th</sup> century ( $p<0,001$ ). The first five places of long-livers among men belong to Nobel prize winners (78,8 yrs.), academicians (72,7 yrs.) and corresponding members of the Russian Academy of Sciences (71,7 yrs.), conductors (71,1 yrs.) and scientists (71,0 yrs.). Rock-musicians, author's song singer and poets lived less than other categories (43,6; 53,6 and 61,6 yrs. respectively). Among women leading long-livers were conductors (83,2 yrs.), harp-players (80,9 yrs.), academicians of the RAS (80,3 yrs.), clavinists (79,1 yrs.) and violinists (78,2 yrs.). Among women, less lived rock-musicians (37,6 yrs.), author's songs singers (51,4), horns and woodwinds instruments players (59,0 yrs.). Relative number of nonagenarians (90+) was much higher among women as compared to men. The values were as 43,75% of harp-players, 33,33% of conductors, 29,17% of architects, 20% of violinists and viola-players and 18,99% sculptors for women, and 16,67% of Nobel prize winners, 12,12% of conductors, 7,51% of academicians, 7,44% of violinists and 7,0% of scientists survived 90+ years among men. Centenarians were 8,33% of academicians and architects, 6,25% of harp-players and 4,22% of writers-poets among women, and only 0,76% of pianists, 0,45% of scientists and 0,42% of violinists were centenarians among men. Our data are in agreement with the opinion that high intellect and education directly correlate with longer life span and longevity.

**Key words:** visual artists, musicians, writers, poets, scientists, life span, longevity, centenarians

Г. П. Гладышев

## ОБ ИЗМЕНЕНИИ ИЗОТОПНОГО СОСТАВА ЖИВЫХ СУЩЕСТВ ПРИ СТАРЕНИИ И ЭВОЛЮЦИИ

Международная академия творчества (наука–культура); Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН,  
117977 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: academy@creatacad.org

Отмечается, что изменение изотопного состава живых существ при старении и эволюции было предсказано на основе «принципа стабильности вещества». Этот термодинамический принцип сформулирован автором в конце 70-х гг. прошлого века. В дальнейшем были сделаны количественные оценки, подтверждающие указанное предсказание. К настоящему времени появилось много исследований, подтверждающих все ранее сформулированные утверждения. Это является новым подтверждением термодинамической теории возникновения жизни, ее эволюции и старения живых существ.

**Ключевые слова:** жизнь, изотопы, принцип стабильности вещества, старение, термодинамика, эволюция

Обогащение тяжелыми изотопами в эволюции и при старении живых существ было предсказано в конце 70-х гг. прошлого века на основе иерархической термодинамики, которая опиралась на «принцип стабильности вещества». Замечу, что упомянутая термодинамика квазиравновесных квазизакранных иерархических систем была создана на фундаменте теории Дж. У. Гиббса — самой точной физической теории [1, 5]. Указанные предсказания были сделаны на примерах вариации концентрации изотопов легких элементов в ходе биологической эволюции. Это было связано с тем, что предсказанные эффекты фракционирования изотопов должны были заметно проявляться для легких элементов. Здесь речь, прежде всего, шла об изменении соотношений протия (легкого водорода) и дейтерия в тканях живых организмов.

В то время данные об изменении изотопного состава в эволюции и при старении живых существ были ограничены и противоречивы. Такая ситуация была обусловлена неоднородным распределением изотопов на планете, непостоянством радиационного фона и другими, сейчас известными, причинами. Так, изотопное фракционирование может быть связано с процессами испарения, растворения, плавления, кристаллизации, адсорбции и абсорбции, разными химическими реакциями, биохимическими процессами и т. д. В общем, можно сказать, что различие физико-химических свойств изотопов определяет возможность их фракционирования.

В работе [6] постулировался «принцип стабильности вещества», причем утверждалось, что он (принцип) применим ко всем иерархиям, включая атомную. Этот факт был представлен в виде высказывания: «At the concluding stages of the general evolution the concentration of free energy occurs not only owing to the growth of chemical component  $G_m^i$  and higher order components, but also owing to the  $G_{at}^j$  component...». Фактически, здесь речь шла о росте энергоёмкости систем за счет обогащения тяжелыми элементами и тяжелыми изотопами. В следующей статье [9] указывалось: «... deuterium should be accumulated in the course of both particular and general evolution of higher organisms».

В дальнейшем «принцип стабильности вещества» был сформулирован в форме [1–3, 7, 8]: «During the formation or self-assembly of the most thermodynamically stable structures at the highest hierarchical level (j), e. g., the supramolecular level, Nature, in accordance with the second law, spontaneously uses predominantly the least thermodynamically stable structures available from a given local part of the biological system, belonging to a lower level, i.e. molecular level (j-1), and incorporates these unstable structures into next higher level, i.e. supramolecular level (j)». К тому же, были обсуждены дополнительные косвенные доказательства направленного изменения удельной функции Гиббса (свободной энергии Гиббса) образования супрамолекулярных структур при обогащении нуклеиновых кислот дейтерием [1–3, 7, 8, 11]. Отметим, что новые сведения о разделении изотопов в эволюции и при старении хорошо согласуются с нестационарной хроматографической моделью старения живых систем, используемой автором при изучении термодинамической направленности эволюции [2, 3]. Обогащение тяжелыми изотопами супрамолекулярных структур живых систем при эволюции и старении можно называть «супрамолекулярным изотопным эффектом», который является следствием «принципа стабильности вещества».

Несколько лет назад «принцип стабильности вещества» использовали для объяснения увеличения количества тяжелых элементов в эволюции

живых существ. Замечу, что ранее автором [1] впервые было показано, что эволюционная вариация химического состава имеет термодинамическое происхождение. Новые экспериментальные данные относительно этой вариации [10, 11] многократно подтвердили верность термодинамического «принципа стабильности вещества». В дальнейшем этот принцип позволил объяснить обогащение живых существ сравнительно стабильными водородными связями в эволюции [3], увеличение концентрации йода (по сравнению с другими галогенами) в эволюционирующих организмах и многие другие факты [3]. Принцип стабильности вещества позволяет также с позиции иерархической термодинамики говорить о едином генетическом коде во Вселенной [3].

Целесообразно отметить, что в Интернете стали появляться утверждения типа, что «употребление пищи, обогащенной тяжелыми изотопами водорода и углерода, продлевает жизнь, способствуя синтезу белков и нуклеиновых кислот, обладающих повышенной устойчивостью к процессам старения». Утверждение о том, что указанные биополимеры, обогащенные тяжелыми изотопами, обладают «повышенной устойчивостью к процессам старения», в принципе, правильно. Однако в результате этого обогащения замедляется обмен веществ. Разумеется, это не означает, что указанное изменение метаболизма будет способствовать продолжительной здоровой и активной жизни человека и омолаживать его организм. Во всяком случае, есть много достоверных экспериментальных результатов [4], противоречащих упомянутому, как можно утверждать, поспешному заявлению. При искусственно созданном (например, за счет питания) высоком содержании тяжелых изотопов в организме речь идет о продлении жизни «постаревшего» или «частично состарившегося» живого существа. Использование в пищу тяжелых изотопов, как я думаю, может привести к продлению «болезненной старости». Важно заметить также,

что упомянутая концепция не связана с ответом на вопрос, как меняется изотопный состав живых существ при естественном старении, направляемом термодинамикой.

Перечисленные факты, касающиеся подтверждения предсказаний направленного изменения изотопного состава живых существ в эволюции и при старении, по моему мнению, означают несомненный успех термодинамической теории возникновения жизни, биологической эволюции и старения [1, 2, 6, 7].

*Автор благодарен чл.-кор. РАН проф. В. Н. Анисимову за многолетнюю поддержку и советы.*

### Литература

1. Гладышев Г. П. Супрамолекулярная термодинамика — ключ к осознанию явления жизни. М.—Ижевск, 2003.
2. Гладышев Г. П. Термодинамическая теория эволюции и старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 373–385.
3. Гладышев Г. П. Статьи на сайтах <http://gladyshchevolution.wordpress.com/> и <http://endeav.net/news.html>.
4. Игнатов И., Мосин О. В. Изотопный состав воды и долголетие // Интернет-журнал «НАУКОВЕДЕНИЕ». 2013. №1. <http://naukovedenie.ru/PDF/41tvn113.pdf>; См. также: Популярная информационная статья. 2012. <http://www.pressmk.ru/news/detail.php?ID=313>.
5. Сычев В. В. Сложные термодинамические системы. М.: МЭИ, 2009.
6. Gladyshev G. P. On the thermodynamics of biological evolution // J. theor. Biol. 1978. Vol. 75. Iss. 4. Dec 21. P. 425–441.
7. Gladyshev G. P. Thermodynamic theory of the evolution of living beings. N. Y.: Nova Sci. Publ. Inc., 1997.
8. Gladyshev G. P. The Principle of substance stability is applicable to all levels of organization of living matter // Int. J. Mol. Sci. 2006. № 7. P. 98–110. <http://www.mdpi.org/ijms/papers/i7030098.pdf>
9. Gladyshev G. P., Ershov Yu. A. Principles of the thermodynamics of biological systems // J. theor. Biol. 1982. Vol. 94. Iss. 2. P. 301–343.
10. Sterner R. W., Elser J. J. Ecological stoichiometry: the biology of elements from molecules to the biosphere. Princeton: Princeton University Press, 2002.
11. Thims L. Molecular evolution table, EoHT\*. <http://www.eoht.info/page/Molecular+evolution+table>

\* В данной энциклопедии часто используется неиспользуемая в науке терминология.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 417–418

G. P. Gladyshev

#### ON THE CHANGE IN THE ISOTOPIC COMPOSITION OF LIVING BEINGS DURING AGING AND EVOLUTION

International Academy of Creative Endeavors (science—culture); N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS, 4pr. Kosygina, Moscow 117977; e-mail: [academy@creatacad.org](mailto:academy@creatacad.org)

The article notes that the change in the isotopic composition of living beings during aging and in the evolution was predicted on the basis of the «principle of stability of matter». This principle was formulated by the author in the late 70's of the last century. New quantitative estimates were made, confirming the above prediction. To date, there are many studies that confirm those previously formulated approval by the author. These facts are a new confirmation of the thermodynamic theory of the origin of life, its evolution and aging of living beings.

**Key words:** *life, isotopes, principle of substance stability, aging, thermodynamics, evolution*

*А. Н. Хохлов*

## ЧТО БУДЕТ С МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫМИ БИОМАРКЕРАМИ СТАРЕНИЯ В СЛУЧАЕ ОТМЕНЫ ЕГО ПРОГРАММЫ (ЕСЛИ ОНА, КОНЕЧНО, ДЕЙСТВИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЕТ)?

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, корп. 12;  
e-mail: khokhlov@genebee.msu.su

В настоящее время геронтологи, оценивая эффективность тех или иных воздействий на процесс старения, как правило, используют разные молекулярно-клеточные биомаркеры старения. Это обеспечивает более быстрое получение результатов, чем в случае снятия кривых выживания. Однако во многих случаях целесообразность использования таких биомаркеров старения обосновывается в работах, посвященных так называемому клеточному старению. К сожалению, эволюция этого термина на протяжении последних лет привела, в значительной степени, к утрате его изначального смысла, заключающегося в изменениях клеток при их репликативном старении («по Хейфлику»), сходных с изменениями клеток стареющего организма. Сейчас большая часть работ в этой области связана с индукцией соответствующих изменений в клетках (как правило, трансформированных) с помощью разных ДНК-повреждающих факторов. Такой подход хотя и очень важен для определения стратегии борьбы с раком, но — уже в который раз — уводит нас от изучения реальных механизмов старения организма. Кроме того, есть основания полагать, что биомаркеры старения, предложенные в результате подобных исследований (и, в частности, наиболее популярный из них — активность ассоциированной со старением бета-галактозидазы), связаны, в основном, с пролиферативным статусом клеток. Последний в целом организме определяется, главным образом, реализацией программы развития и дифференциацией, приводящими к возникновению тканей и органов, состоящих из постмитотических или очень медленно размножающихся клеток. Поэтому возможная отмена программы старения, судя по всему, не приведет к каким-либо изменениям возрастной динамики таких биомаркеров старения. Этот вывод возвращает нас к необходимости снятия кривых выживания экспериментальных животных или человека как единственно верному (хотя и наиболее затратному в плане времени и средств) подходу к оценке эффективности модификации процесса старения.

**Ключевые слова:** старение, программа, биомаркеры, пролиферация клеток, клеточное старение, ассоциированная со старением бета-галактозидаза, злокачественная трансформация, повреждения ДНК

Я не являюсь сторонником идеи запрограммированности старения в том смысле, в котором мы говорим о запрограммированности развития [26—29, 41]. Однако на 100 % в своей правоте я, конечно, не уверен. Поэтому хотелось бы представить, что случится, если программа старения все-таки существует и ее удастся отменить (выключить, заблокировать, нарушить). Естественно, в первую очередь следовало бы ожидать соответствующего изменения кривых выживания когорт изучаемых организмов. Не исключено, что на сегодня это единственный гарантированный способ увидеть, насколько эффективно то или иное воздействие на процесс старения. К сожалению, такой подход требует больших затрат сил, времени и средств. В связи с этим, в настоящее время нетерпеливые геронтологи уповают в таких случаях на так называемые биомаркеры старения (БС). В настоящей короткой статье у меня нет возможности подробно остановиться на смысле данного термина. Впрочем, в этом и нет необходимости — соответствующая литература доступна любому читателю. Хотелось бы только заметить, что в большинстве случаев, говоря о БС, исследователи имеют в виду маркеры не столько старения, сколько биологического возраста. Иначе говоря, речь идет об определенных параметрах, хорошо коррелирующих с хронологическим возрастом организма, но не со старением, представляющим собой увеличение вероятности смерти со временем.

Хорошей иллюстрацией данного положения является ситуация с количеством седых волос у человека. Хотя выраженность седины прекрасно коррелирует с возрастом, она практически никак не связана со смертностью. И причина этого понятна — в геронтологии важны параметры, связанные (желательно — причинно-следственно) с фундаментальными механизмами старения. А по мнению подавляющего большинства современ-

ных геронтологов, такие механизмы должны быть молекулярно-клеточными. Акцент на широко распространенных ранее батареях тестов для определения биологического возраста (иначе говоря — степени постарения), основанных на оценке разных физиологических показателей, постепенно уходит в прошлое и все большей популярностью пользуются БС, представляющие собой как раз разные молекулярно-клеточные параметры. Более того, эти показатели, как правило, увязываются теперь с тем явлением, которое называется клеточным старением (*cellular senescence*, или *cell senescence*) — основным понятием в цитогеронтологии.

Хотя мы сейчас не так уж часто об этом вспоминаем, основы этой науки были заложены еще в конце XIX в. Августом Вейсманом [42, 43]. Что касается самого термина «цитогеронтология», то он был введен в обращение Леонардом Хейфликом [17, 18] для описания исследований старения *in vitro*, выражающегося в «возрастных» изменениях культивируемых нормальных клеток при исчерпании ими митотического потенциала (собственно, именно этот феномен и был назван впоследствии «феноменом Хейфлика»). Позже цитогеронтологией стали называть любые исследования механизмов старения в экспериментах на культивируемых клетках [3–5, 7, 23, 25, 30].

Надо сказать, что именно А. Вейсман впервые четко противопоставил клетки зародышевого пути, популяция которых в принципе является бессмертной, соматическим клеткам, которые стареют и умирают. Таким образом, краеугольным камнем его взглядов является положение о существовании смертной сомы и бессмертной «зародышевой плазмы» (*Keimplasma*). Впрочем, необходимо подчеркнуть, что А. Вейсман так и не дал четкого определения, что же это такое — клеточное старение. Возможно, это и явилось причиной тех выводов, которые сделал Алексис Каррель [9, 10], создав в начале XX в. экспериментальные основы цитогеронтологии.

А. Каррель захотел проверить, действительно ли соматические клетки высших животных, будучи выделенными из организма, не смогут размножаться бесконечно, «состарятся» и умрут. Именно он разработал методику культивирования во флаконах эпителиальных или фибробластоподобных клеток животных, причем эту методику практически в неизменном виде используют до настоящего времени. Однако результаты экспериментов А. Карреля совсем не укладывались в концепцию смертной сомы. Некоторые штаммы клеток, полученных из кури-

ных эмбрионов, ему удалось культивировать практически неограниченно долго безо всяких признаков деградации культур. Поэтому в XX столетии ученые-геронтологи в течение почти 50 лет полагали, что соматические клетки способны к неограниченному размножению. Лишь поставленные в 50–60-х гг. эксперименты Н. Свима и Р. Паркера [37], а затем и Л. Хейфлика [16, 19, 34] позволили установить, что результаты А. Карреля были, по-видимому, артефактом. Как оказалось, практически все нормальные клетки животных обладают ограниченной способностью к пролиферации, выдерживая в культуре не более 100–120 делений (что соответствует приблизительно 50 удвоениям клеточной популяции).

Было сформулировано множество концепций, пытающихся объяснить суть феномена Хейфлика и связать его со старением *in vivo*. Однако впоследствии все они были отвергнуты в результате открытия теломерного «счетчика» [1], определяющего ограниченную способность нормальных клеток к размножению и то, что еще Л. Хейфликом было названо термином «клеточное старение», который на протяжении многих лет фактически использовался для обозначения феномена его имени (см. выше). Необходимо подчеркнуть, что между клеточным старением и старением многоклеточного организма нет прямых причинно-следственных связей [2–5, 25, 26, 28]. Вся доказательная база геронтологической ценности этого феномена основывается лишь на целом ряде **корреляций** типа пониженного пролиферативного потенциала фибробластов, полученных от пациентов с прогерией, прямой связи этого показателя с видовой продолжительностью жизни или обратной — с возрастом донора клеток и т. п.

Главное, на чем делался упор при обосновании целесообразности исследований механизмов старения на модели Хейфлика, — это то, что при увеличении количества удвоений клеточной популяции в культивируемых нормальных клетках происходят разные изменения на самых разных уровнях, сходные с таковыми в клетках стареющего организма. Иными словами, при старении *in vitro* в клетках либо что-то накапливается, либо что-то исчезает точно так же, как при старении *in vivo*. Таким образом, и в этом случае речь идет о **корреляции** — на этот раз о корреляции изменений определенных БС.

Несмотря на «коррелятивность» модели Хейфлика, она получила широкое распространение и с ее помощью были получены многочисленные

данные, позволившие прояснить многие аспекты функционирования живых организмов. В частности, это касается механизмов развития, а также злокачественной трансформации. Однако, как ни печально, изучение старения *in vitro* практически никак не помогло геронтологам в понимании фундаментальных механизмов старения и долголетия. Более того, как мне кажется, произошедшая в последние годы трансформация термина «клеточное старение» даже нанесла серьезный вред современной экспериментальной геронтологии.

Изначально считалось, что клеточное старение происходит «само по себе», то есть его механизм является внутренним, а все последующие изменения в клетках — лишь **следствие** этого процесса. Собственно, именно так и функционирует открытый А. М. Оловниковым механизм укорочения теломер при каждом клеточном делении [1]. В 80-х гг. XX в. мною была сформулирована концепция старения [2], согласно которой именно происходящее при развитии организма ограничение клеточной пролиферации (вследствие образования популяций высококодифференцированных постмитотических или очень медленно размножающихся клеток) является причиной возрастного накопления в клетках разных макромолекулярных дефектов (главным образом, повреждений ДНК). Эта концепция позволяла легко объяснить «возрастные» изменения клеток при старении *in vitro* тем, что на поздних пассажах размножение клеток замедляется, возникающие спонтанные повреждения ДНК перестают в должной степени «разбавляться» с помощью появления новых клеток, и мы наблюдаем их накопление в расчете на всю клеточную популяцию. Последнее обстоятельство очень важно, ибо некоторые клетки полностью сохраняют свою способность делиться, однако их доля с пассажами непрерывно уменьшается, так что «старение» клеток фиксируется именно на уровне всей клеточной **популяции**. Собственно, разработанная нами модель «стационарного старения» [2, 6, 22, 24, 28, 39] и была основана на 100 % подавлении размножения культивируемых клеток с помощью контактного торможения либо какого-нибудь другого физиологического способа ограничения пролиферации, что, в результате, приводило к накоплению в клетках «возрастных» повреждений. И в этом случае мы сначала заставляли клетки «стареть», и лишь потом фиксировали появление в них тех или иных биомаркеров старения *in vivo* (например, разрывов ДНК). Таким образом, при «классическом» подходе подразумевалось, что клетки «старуют»

с помощью некоторого внутреннего механизма, вследствие чего в них появляются разные макромолекулярные дефекты (в первую очередь — повреждения ДНК).

Однако в последние годы в термин «клеточное старение» все чаще вкладывается совсем другой смысл. В июле 2013 г. в Кембридже состоялась международная конференция «Клеточное старение, рак и старение» (Cell Senescence in Cancer and Aging), на которой собрались многие признанные авторитеты в этой области. Непосредственно на первой странице интернет-сайта Конференции организаторы поместили определение клеточного старения, которое (с учетом, естественно, и соответствующих публикаций участников конференции, а также их коллег — см., например, [8, 14, 20, 32, 33]) звучит следующим образом (при переводе мне пришлось, насколько это возможно, модифицировать стиль изложения, который, мягко говоря, оставлял желать лучшего): *«Клеточным старением называется устойчивая остановка пролиферации, вызванная разными молекулярными триггерами, включающими активацию онкогенов, а также избыточное число клеточных делений. Кроме того, «сенесцентные» клетки характеризуются секрецией целого ряда стромальных регуляторов и регуляторов воспаления (так называемым «ассоциированным со старением секреторным фенотипом»), влияющих на функционирование соседних клеток, включая иммунокомпетентные. Целый ряд убедительных фактов свидетельствует о том, что клеточное старение представляет собой эффективный механизм подавления опухолевого роста. В то же время, клеточное старение, возможно, вносит свой вклад в старение тканей и всего организма».*

Таким образом, под «клеточным старением» понимается, в первую очередь, накопление/появление в клетках (чаще всего — трансформированных, которым не свойственно репликативное старение) определенных «БС» (именно так, в кавычках, ибо в данном случае ни о каком реальном старении речь не идет) под влиянием разных внешних факторов (окислительного стресса,  $H_2O_2$ , митомицина С, этанола, ионизирующей радиации, доксорубицина и др.), вызывающих повреждение ДНК. Это явление было названо DDR (DNA Damage Response — реакция на повреждения ДНК). Среди упомянутых БС — активность бета-галактозидазы рН 6.0, экспрессия белков р53 и р21, а также белков-регуляторов воспаления вро-

де *IL-6* или *IL-8*, активация онкогенов и др. Таким образом, «старение» клеток в рамках данного определения происходит не само по себе, а **вследствие** воздействия ДНК-повреждающих агентов. Такой подход, на мой взгляд, хотя и очень важен для определения стратегии борьбы с раком, но, уже в который раз, уводит нас от изучения реальных механизмов старения организма. Сходное мнение было недавно выражено и известным геронтологом Д. Харманом в его коротком комментарии, опубликованном в журнале «Biogerontology» [15].

Необходимо подчеркнуть, что в используемой нами модели «стационарного старения» [2, 22, 24, 28] мы тоже фиксируем появление определенных БС в культивируемых клетках, однако в этом случае они возникают из-за ограничения их пролиферации с помощью контактного торможения, то есть вполне физиологического воздействия, которое само по себе не вызывает никаких повреждений в клетках (ситуация очень похожа на ту, что мы наблюдаем в многоклеточном организме).

Наиболее популярным из упомянутых БС является активность бета-галактозидазы *pH 6.0* (ассоциированная со старением бета-галактозидаза, senescence-associated beta-galactosidase, *SA-β-Gal*). Фермент β-галактозидаза, лизосомная гидролаза, обычно проявляет свою активность при *pH 4.0*, но в «сенесцентных» клетках эта активность может быть, с помощью определенных биохимических методов, обнаружена при *pH 6.0*. Целесообразность использования активности *SA-β-Gal* в качестве БС была впервые постулирована в 1995 г. в работе Дж. Димри и соавт. [13], продемонстрировавших, что интенсивность экспрессии этого фермента возрастает при старении как *in vitro*, так и *in vivo*. В последующие годы данный БС широко использовали в цитогеронтологических экспериментах для оценки «возраста» клеток, а в настоящее время является наиболее распространенным в работах (см., например, [33, 36]), основанных на не устраивающем меня определении клеточного старения. Однако параллельно стали появляться публикации, подчеркивавшие, что активность *SA-β-Gal* в клетках — не такой уж хороший БС, ибо во многих случаях он зависит не столько от возраста (как *in vivo*, так и *in vitro*), сколько от метода исследования и/или наличия определенных патологий, а также, что представляется мне наиболее важным, от пролиферативного статуса изучаемых клеток [11, 12, 21, 31, 35, 38, 44]. Складывается впечатление, что ограничение пролиферации клеток по той или иной причине (дифференциация,

контактное торможение, DDR, некоторые болезни) и является тем фактором, который вызывает стимуляцию экспрессии *SA-β-Gal*. Иными словами, даже в «молодых» клетках появляется *SA-β-Gal*, если им не давать размножаться. Совсем недавно мы, используя нашу упомянутую выше модель «стационарного старения», показали [40], что в находящейся в стационарной фазе роста культуре трансформированных клеток китайского хомячка растет со временем доля клеток, в которых методом Дж. Димри и соавт. определяется *SA-β-Gal*. Помимо прочего, этот процесс сопровождается, с одной стороны, увеличением в клетках содержания поли(*ADP*-рибозы), а с другой — снижением их способности синтезировать поли(*ADP*-рибозу) в ответ на повреждение ДНК под воздействием  $H_2O_2$ .

Данные такого рода, на мой взгляд, служат дополнительным доказательством жизнеспособности упомянутой выше концепции старения, постулирующей решающую роль ограничения пролиферации клеток в накоплении в них разных макромолекулярных дефектов (наиболее важные из них — повреждения ДНК), приводящих, в свою очередь, к ухудшению функционирования органов и тканей и дальнейшему увеличению вероятности смерти макроорганизмов [2, 26, 28].

В то же время, если все вышеизложенное верно, то можно полагать, что отмена программы старения (если она, конечно, существует) не обязательно должна приводить к изменению возрастной динамики тех БС, которые непосредственно связаны с пролиферативным статусом клеток, образующих органы и ткани организма. По крайней мере, это должно касаться тех БС, которые не вовлечены в механизмы увеличения вероятности смерти с возрастом. Если же какие-то БС являются «сущностными» [25], то есть без влияния на них нельзя замедлить процесс старения, то постулируемый механизм отмены программы старения должен объяснить, каким образом такие БС будут постоянно удаляться из постмитотических или очень медленно размножающихся клеток.

И, наконец, самый главный вывод. Видимо, действительно, как уже упоминалось в начале статьи, на сегодняшний день для геронтологов, изучающих возможности замедления процесса старения или даже полной его отмены, не существует полноценной альтернативы снятию кривых выживания экспериментальных животных или людей, хотя такой подход и требует огромных затрат времени и средств.

Автор благодарен А. М. Оловникову за неоднократное обсуждение изложенных в статье идей.

## Литература

1. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
2. Хохлов А. Н. Пролиферация и старение // В сб.: Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР (Серия «Общие проблемы физико-химической биологии»). М.: ВИНТИ, 1988. Т. 9.
3. Хохлов А. Н. Итоги и перспективы цитогеронтологических исследований на современном этапе // Цитология. 2002. Т. 44. № 12. С. 1143–1148.
4. Хохлов А. Н. Геронтологические исследования на клеточных культурах: от организма к клетке и обратно // Пробл. старения и долголетия. 2008. Т. 17. № 4. С. 451–456.
5. Хохлов А. Н. Тестирование геропротекторов в экспериментах на клеточных культурах: за и против // Пробл. старения и долголетия. 2009. Т. 18. № 1. С. 32–36.
6. Akimov S. S., Khokhlov A. N. Study of «stationary phase aging» of cultured cells under various types of proliferation restriction // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854. P. 520.
7. Alinkina E. S., Vorobyova A. K., Misharina T. A. et al. Cytogerontological studies of biological activity of oregano essential oil // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2012. Vol. 67. № 2. P. 52–57.
8. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer // Annu. Rev. Physiol. 2013. Vol. 75. P. 685–705.
9. Carrel A. Artificial activation of the growth in vitro of connective tissue // J. exp. Med. 1912. Vol. 17. № 1. P. 14–19.
10. Carrel A. Contributions to the study of the mechanism of the growth of connective tissue // J. exp. Med. 1913. Vol. 18. № 3. P. 287–289.
11. Choi J., Shendrik I., Peacocke M. et al. Expression of senescence-associated beta-galactosidase in enlarged prostates from men with benign prostatic hyperplasia // Urology. 2000. Vol. 56. № 1. P. 160–166.
12. Cristofalo V. J. SA beta Gal staining: biomarker or delusion // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. № 10. P. 836–838.
13. Dimri G. P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. № 20. P. 9363–9367.
14. Giaimo S., D'Adda di Fagagna F. Is cellular senescence an example of antagonistic pleiotropy? // Aging Cell. 2012. Vol. 11. № 3. P. 378–383.
15. Harman D. About «Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009» // Biogerontology. 2009. Vol. 10. № 6. P. 783.
16. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // Exp. Cell Res. 1965. Vol. 37. № 3. P. 614–636.
17. Hayflick L. Progress in cytogerontology // Mech. Aging Dev. 1979. Vol. 9. № 5–6. P. 393–408.
18. Hayflick L. How and why we age. New York: Ballantine Books, 1996.
19. Hayflick L., Moorhead P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains // Exp. Cell Res. 1961. Vol. 25. № 3. P. 585–621.
20. Jeyapalan J. C., Sedivy J. M. Cellular senescence and organismal aging // Mech. Aging Dev. 2008. Vol. 129. № 7–8. P. 467–474.
21. Kang H. T., Lee C. J., Seo E. J. et al. Transition to an irreversible state of senescence in HeLa cells arrested by repression of HPV E6 and E7 genes // Mech. Aging Dev. 2004. Vol. 125. № 1. P. 31–40.
22. Khokhlov A. N. Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. P. 475–476.
23. Khokhlov A. N. The cell kinetics model for determination of organism biological age and for geroprotectors or geropromoters studies // In: Biomarkers of aging: expression and regulation. Proceeding / Ed. by F. Licastro, C. M. Caldarera. Bologna: CLUEB, 1992. P. 209–216.
24. Khokhlov A. N. Cell proliferation restriction: is it the primary cause of aging? // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854. P. 519.
25. Khokhlov A. N. Cytogerontology at the beginning of the third millennium: from «correlative» to «gist» models // Russ. J. Dev. Biol. 2003. Vol. 34. № 5. P. 321–326.
26. Khokhlov A. N. From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytogerontological studies // Biophys. 2010. Vol. 55. № 5. P. 859–864.
27. Khokhlov A. N. Does aging need an own program or the existing development program is more than enough? // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. № 7. P. 1507–1513.
28. Khokhlov A. N. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // Curr. Aging Sci. 2013. Vol. 6. № 1. P. 14–20.
29. Khokhlov A. N., Wei L., Li Y., He J. Teaching cytogerontology in Russia and China // Adv. Geront. 2012. Vol. 25. № 3. P. 513–516.
30. Kirkwood T. B., Cremer T. Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress // Hum. Genet. 1982. Vol. 60. № 2. P. 101–121.
31. Krishna D. R., Sperker B., Fritz P., Klotz U. Does pH 6 beta-galactosidase activity indicate cell senescence? // Mech. Aging Dev. 1999. Vol. 109. № 2. P. 113–123.
32. Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W. J., Peeper D. S. The essence of senescence // Genes Dev. 2010. Vol. 24. № 22. P. 2463–2479.
33. Lawless C., Wang C., Jurk D. et al. Quantitative assessment of markers for cell senescence // Exp. Geront. 2010. Vol. 45. № 10. P. 772–778.
34. Rattan S. I. S. «Just a fellow who did his job...» an interview with Leonard Hayflick // Biogerontology. 2000. Vol. 1. № 1. P. 79–87.
35. Severino J., Allen R. G., Balin S. et al. Is beta-galactosidase staining a marker of senescence in vitro and in vivo? // Exp. Cell Res. 2000. Vol. 257. № 1. P. 162–171.
36. Sikora E., Arendt T., Bennett M., Narita M. Impact of cellular senescence signature on ageing research // Aging Res. Rev. 2011. Vol. 10. № 1. P. 146–152.
37. Swim H. E., Parker R. F. Culture characteristics of human fibroblasts propagated serially // Amer. J. Hyg. 1957. Vol. 66. № 2. P. 235–243.
38. Untergasser G., Gander R., Rumpold H. et al. TGF-beta cytokines increase senescence-associated beta-galactosidase activity in human prostate basal cells by supporting differentiation processes, but not cellular senescence // Exp. Geront. 2003. Vol. 38. № 10. P. 1179–1188.
39. Vilenchik M. M., Khokhlov A. N., Grinberg K. N. Study of spontaneous DNA lesions and DNA repair in human diploid fibroblasts aged in vitro and in vivo // Studia biophys. 1981. Vol. 85. № 1. P. 53–54.
40. Vladimirova I. V., Shilovsky G. A., Khokhlov A. N., Shram S. I. «Age-related» changes of the poly(ADP-ribosyl)ation system in cultured Chinese hamster cells // In: Visualizing of senescent cells in vitro and in vivo. Programme and abstracts (Warsaw, Poland, 15–16 December 2012). Warsaw, Poland, 2012. P. 108–109.
41. Wei L., Li Y., He J., Khokhlov A. N. Teaching the cell biology of aging at the Harbin Institute of Technology and Moscow State University // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2012. Vol. 67. № 1. P. 13–16.
42. Weismann A. Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Jena: G. Fisher Verlag, 1892.
43. Weismann A. Die Kontinuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena: G. Fisher Verlag, 1885.
44. Yegorov Y. E., Akimov S. S., Hass R. et al. Endogenous beta-galactosidase activity in continuously nonproliferating cells // Exp. Cell Res. 1998. Vol. 243. № 1. P. 207–211.

*A. N. Khokhlov***WHAT WILL HAPPEN TO MOLECULAR CELL BIOMARKERS OF AGING IN CASE WE CANCEL ITS PROGRAM  
(OF COURSE, IF IT DOES EXIST)?**

M. V. Lomonosov Moscow State University, 1 korp. 12 Leninskie gory, Moscow 119991;  
e-mail: khokhlov@genebee.msu.su

Currently, gerontologists, evaluating the effectiveness of various impacts on the aging process, as a rule, use a variety of molecular cell biomarkers of aging. This provides much more rapid results than in the case of the survival curve obtaining. However, in many cases the usefulness of these biomarkers of aging is grounded in works devoted to what is called cellular/cell senescence. Unfortunately, the evolution of the term in recent years has led to the loss, to a large extent, of its original meaning, that is the changes of the cells during their replicative senescence («on Hayflick's grounds»), similar to the changes of cells in the aging organism. At present, most of the work in this area is related to the induction of the relevant changes in the cells (usually transformed) by various DNA damaging factors. Such an approach, although is very important to define a strategy to fight cancer, but, yet again, takes us away from the study of the real mechanisms of organismal aging. In addition, there are reasons to believe that the biomarkers of aging, proposed by these studies (and in particular, the most popular of them — the activity of senescence-associated beta-galactosidase), are related, as a rule, to the proliferative status of the cells, which in the whole body is generally determined by proper implementing the program of development and differentiation, leading to the emergence of tissues and organs composed of postmitotic or very slowly proliferating cells. Therefore, the possible disabling the aging program, apparently, will not lead to any changes in the age dynamics of those biomarkers of aging. This conclusion brings us back to the need for obtaining the survival curves of experimental animals or humans as the only true (although the most time- and money-consuming) approach to evaluating the effectiveness of the modification of the aging process.

**Key words:** *aging, program, biomarkers, cell proliferation, cell senescence, senescence-associated beta-galactosidase, malignant transformation, DNA damage*

*И. Ф. Лабунец*

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КОСТНОГО МОЗГА, МЕЛАТОНИОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА И ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ТИМУСА У МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ

Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;  
e-mail: irina\_labunets@ukr.net

Проведен сравнительный анализ количества колониобразующих клеток-предшественников фибробластов (КОК-Ф) и гранулоцитов-макрофагов (КОК-ГМ) в костном мозгу, а также содержания в крови тимulina и мелатонина у молодых и старых мышей линий *СВА/Са* и *FVB/N*. Если при старении мышей линии *СВА/Са* наблюдают только тенденцию к повышению количества КОК-Ф и КОК-ГМ в костном мозгу, то у мышей линии *FVB/N* эти показатели изменяются уже существенно. Линейные различия возрастных изменений биологических свойств клеточного состава костного мозга в значительной степени связаны с особенностями взаимоотношений функции эпифиза и тимуса у мышей разных линий при старении.

**Ключевые слова:** костный мозг, мелатонин, тимулин, возраст, мыши

В настоящее время в регенеративной медицине широко используют мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) из разных источников, которые способны дифференцироваться в остеогенном, адипогенном, хондрогенном направлениях (и так далее), а также влиять на дифференциацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [4, 19, 25]. Особый интерес вызывает возрастной аспект изменений биологических свойств ММСК и ГСК. Так, показано, что с возрастом в костном мозге человека и животных изменяется количество ММСК, их дифференцировочный потенциал, спектр цитокинов, которые они синтезируют [19, 31]. Подобные клеточные нарушения могут быть существенными для снижения функциональных возможностей организма, процессов старения, развития ассоциированных с возрастом заболеваний, изменений пролиферативного и дифференцировочного потенциала ГСК, а также эффективности клеточной терапии пациен-

тов старших возрастных групп и тканевой инженерии [1, 29, 31].

В проблеме связи старения и нарушений взаимодействия ММСК и ГСК костного мозга является важным изучение роли таких компонентов микро- и макроокружения органа, как цитокины, факторы роста, гормоны [4, 18, 25, 30]. Среди гормонов привлекают внимание внутрисистемный регулятор функционирования органов иммунной системы тимулин и надсистемный — мелатонин.

Тимулин — это высокоактивный гормон тимуса с широким спектром биологической активности [2, 11, 23]. В костном мозгу гормон влияет на дифференциацию предшественников *T*-лимфоцитов и продукцию ими факторов, стимулирующих или угнетающих гемопоэз. При этом у взрослых тимэктомированных мышей нарушается дифференциация стволовых клеток костного мозга в гранулоцитарно-макрофагальном направлении, которая восстанавливается после введения таким животным факторов тимуса. Основной гормон эпифиза мелатонин влияет в костном мозгу на две линии гемопоэза, некоторые составляющие микроокружения, проявляет антиапоптозное действие на костномозговые клетки, активизирует антиоксидантные ферменты [8, 17]. Показана связь возрастного снижения функции эпифиза и тимуса с длительностью жизни мышей линии *СВА/Са*, частотой развития новообразований, состоянием иммунной и эндокринной систем [1, 5].

Одним из подходов к изучению механизмов возрастных изменений функций систем организма могут быть экспериментальные модели животных разных линий. Различия между линиями мышей относительно адаптивных возможностей организма, состояния эндокринной и иммунной систем, ме-

табалических процессов, длительности жизни, развития патологии указывают на важную роль генов как детерминант этих параметров [1]. При этом мыши линии *СВА/Са* по сравнению с мышами линии *FVB/N* характеризуются сильным иммунным ответом на *T*-зависимый антиген, высокими адаптивными возможностями организма и длительностью жизни, меньшей частотой развития с возрастом новообразований [1, 3, 24]. Кроме того, раннее начало дегенерации сетчатки, а также дегенерация коры надпочечников у мышей линии *FVB/N* в зрелом возрасте [24] дает возможность для предположения о снижении у них функции эпифиза и коры надпочечников раньше, чем у мышей линии *СВА/Са*. Более того, широкое использование мышей линии *FVB/N* в генетической и регенеративной медицине для создания трансгенных моделей и изучения биологических свойств ММСК ставит вопрос о важности учета возрастного фактора при проведении таких исследований.

Цель — сравнение биологических свойств (пролиферативного и дифференцировочного потенциала) ММСК и ГСК костного мозга у мышей разного возраста линий *СВА/Са* и *FVB/N*, а также оценка их взаимоотношения с возрастными изменениями функционального состояния эпифиза и тимуса.

### Материалы и методы

Исследования проводили на молодых (3–4 мес) и старых (21–23 мес) мышьях-самцах линий *СВА/Са* (генотип *H-2<sup>k</sup>*) и *FVB/N* (генотип *H-2<sup>q</sup>*) разведения Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины. Биологический материал получали после декапитации мышей под эфирным наркозом в утреннее время суток (9.00–10.00) в зимний период года. Все работы с экспериментальными животными выполняли с соблюдением законодательства и принципов биоэтики [10].

Установлено, что ММСК костного мозга при культивировании в моношаровых культурах формируют *in vitro* колонии, состоящие из колониеобразующих клеток-предшественников фибробластов (КОК-Ф) [15]. Для этого  $5 \cdot 10^6$  клеток костного мозга вносили в стерильные пластиковые флаконы для культивирования («Sarstedt», Германия) с площадью культуральной поверхности  $25 \text{ см}^2$  в 6 мл питательной среды, которая содержала 85 % *RPMI-1640* («Sigma»), 15 % эмбриональной сыворотки телят (ЭСТ), *L*-глутамин (10 ммоль/л),

HEPES («Sigma», 20 ммоль/л). Культивирование проводили в течение 12 сут при  $37^\circ\text{C}$  в увлажненной атмосфере, состоящей из 5 %  $\text{CO}_2$  и 95 % комнатного воздуха. Под бинокулярным микроскопом подсчитывали число колоний, которые состояли не менее чем из 50 клеток. Результаты выражали в виде относительного (на  $10^6$  клеток костного мозга) и абсолютного числа КОК-Ф в костном мозгу одной бедренной кости.

Число колониеобразующих клеток-предшественников гранулоцитов-макрофагов (КОК-ГМ) определяли в полужидких агаровых культурах [13]. С этой целью  $3 \cdot 10^5$  клеток костного мозга вносили в 1 мл питательной среды *McCoy 5A* («Sigma») с добавлением 15 % ЭСТ, 1,6 % пирувата натрия, *L*-глутамин (10 ммоль/л), HEPES («Sigma», 20 ммоль/л), 0,94 % бикарбоната натрия и 1 % *GM-CSF* («Sigma», в конечной концентрации 0,5 нг/мл). Культивирование проводили в течение 8 сут при  $37^\circ\text{C}$  в увлажненной атмосфере, состоящей из 5 %  $\text{CO}_2$  и 95 % комнатного воздуха. Под бинокулярным микроскопом подсчитывали общее число колоний, содержащих не менее 50 клеток; результаты выражали в виде их относительного (на  $10^6$  клеток костного мозга) и абсолютного числа в костном мозгу одной бедренной кости. При индивидуальном анализе колоний учитывали их размер и делили за диаметром на три категории: малые (до 140 мкм), средние (150–280 мкм), большие (свыше 300 мкм). Показано, что колонии указанных выше размеров содержат не только клетки разной природы, но и их количество: это, соответственно, компактные (гранулоцитарные), смешанные (гранулоцитарно-макрофагальные, имеющие компактное гранулоцитарное ядро и диффузный венчик из макрофагов) и диффузные (макрофагальные) [9]. При культивировании клеток костного мозга, колонии, образовавшиеся в первые дни, состоят из гранулоцитов, потом происходит превращение гранулоцитарных колоний в макрофагальные через стадию смешанных колоний. При этом размер колоний не только отражает ее тип, но и, с определенной степенью вероятности, пролиферативный потенциал входящих в нее клеток.

Эндокринную функцию тимуса у мышей оценивали по титру ( $\log_2$ ) в крови тимулина [12]. Концентрацию мелатонина в биологических жидкостях (периферическая кровь, культуральная среда при культивировании органов) определяли радиоиммунологическим методом с помощью тест-набора «Melatonin-RIA» фирмы «Biosource» (Бельгия). Эпифизы мышей индивидуально ин-

кубировали в 96-луночных планшетах в 0,15 мл среды 199 при 37 °С в течение 3 ч в атмосфере, которая состояла из 5% CO<sub>2</sub> и 95% комнатного воздуха [26]. Затем супернатант культивируемых эпифизов мышей всех экспериментальных групп экстрагировали дихлорметаном в объеме 0,5 мл и экстракт выпаривали в токе азота при комнатной температуре. После выпаривания осадок растворяли в 0,2 мл бидистиллированной воды и использовали для определения уровня мелатонина. Последний также измеряли в супернатанте первичной культуры клеток костного мозга (на 3-и сутки) с последующей его экстракцией и выпариванием, как описано выше.

Результаты статистически обрабатывали с помощью параметрического (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрических методов (критерии Вилкоксона и Манна–Уитни) [7].

## Результаты и обсуждение

### Клеточный состав костного мозга у мышей разного возраста линий *СВА/Са* и *FVB/N*

Установлено, что у мышей линии *СВА/Са* общее число ядродержащих клеток в костном мозгу с возрастом уменьшается (табл. 1).

Относительное число КОК-Ф у старых мышей этой линии в 1,4 раза выше, чем у молодых животных, а КОК-ГМ — в 1,2 раза. В костном мозгу мышей линии *FVB/N* относительное и абсолютное число КОК-Ф уже существенно увеличивается с возрастом, а число КОК-ГМ у старых мышей — в 1,4 раза по отношению к молодым мышам (см. табл. 1).

При сравнении показателей у мышей разных линий оказалось, что у старых животных линии *FVB/N* общее содержание ядродержащих клеток, относительное и абсолютное число КОК-Ф выше ( $p < 0,05$ ), чем у старых мышей линии *СВА/Са*. Выявлены определенные генетические различия у старых мышей и в соотношении колоний разного размера, которые образованы гранулоцитарно-макрофагальными клетками-предшественниками (рисунки). Если у старых мышей линии *СВА/Са* в соотношении таких колоний преобладают колонии малого размера, то у мышей линии *FVB/N* того же возраста повышается доля колоний среднего размера.

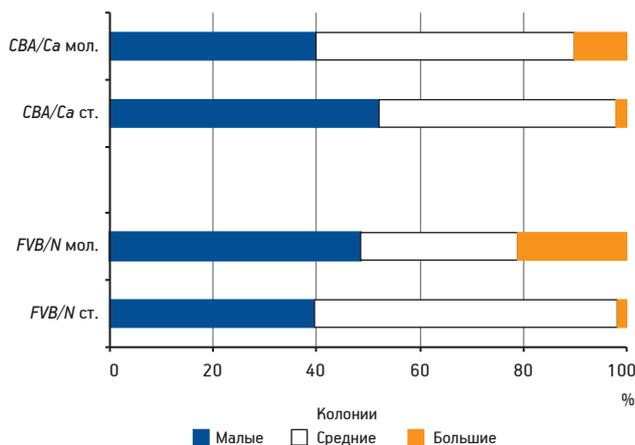
Итак, результаты изучения особенностей изменений клеточного состава костного мозга у мышей линий *СВА/Са* и *FVB/N* при старении позволили установить, во-первых, однонаправ-

Таблица 1

Показатели клеточного состава костного мозга у молодых и старых мышей-самцов линий *СВА/Са* и *FVB/N*,  $M \pm m$ 

Показатель	Молодые мыши	Старые мыши
<i>Мыши линии СВА/Са</i>		
Число мышей	$n = 7$	$n = 9$
Клеточность костного мозга, $\cdot 10^6$	18,54 ± 1,60	14,17 ± 1,04 <sup>1)*</sup>
Относительное число КОК-Ф, на 10 <sup>6</sup> клеток	22,45 ± 4,73	31,46 ± 3,14
Общее число КОК-Ф в одном бедре	411,26 ± 84,08	445,8 ± 46,25
Относительное число КОК-ГМ, на 10 <sup>6</sup> клеток	14,28 ± 3,5	17,0 ± 1,98
Общее число КОК-ГМ в одном бедре	276,2 ± 81,3	246,26 ± 43,8
КОК-Ф/КОК-ГМ	1,59 ± 0,34	1,85 ± 0,42
<i>Мыши линии FVB/N</i>		
Число мышей	$n = 9$	$n = 10$
Клеточность костного мозга, $\cdot 10^6$	20,5 ± 3,21	19,18 ± 1,58 <sup>2)*</sup>
Относительное число КОК-Ф, на 10 <sup>6</sup> клеток	31,11 ± 3,5	41,04 ± 3,51 <sup>1)*(U), 2)*(U)</sup>
Общее число КОК-Ф в одном бедре	627,3 ± 79,9	788,2 ± 81,3 <sup>2)*</sup>
Относительное число КОК-ГМ, на 10 <sup>6</sup> клеток	12,21 ± 3,57	17,65 ± 3,6
Общее число КОК-ГМ в одном бедре	241,18 ± 93,3	339,5 ± 90,0
КОК-Ф/КОК-ГМ	2,62 ± 0,72	2,3 ± 0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $n$  — число мышей; <sup>1)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с молодыми мышами; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с мышами линии *СВА/Са*; (U) — различия соответствующих показателей достоверны по критериям Вилкоксона и Манна–Уитни ( $p < 0,05$ )



Процентное соотношение колоний разного размера, образованных клетками-предшественниками гранулоцитов-макрофагов, в костном мозгу молодых и старых мышей линий CBA/Ca и FVB/N

ленность возрастных изменений числа стромальных клеток-предшественников; во-вторых, линейные различия в степени возрастного усиления способности ММСК костного мозга к колониеобразованию и, наконец, преобладание в костном мозгу старых мышей линии FVB/N гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников с более высоким пролиферативным потенциалом.

#### Возрастные изменения функции эпифиза и тимуса у мышей линий CBA/Ca и FVB/N

Установлено снижение концентрации мелатонина в сыворотке крови и супернатанте культивируемых эпифизов старых мышей обеих линий, однако у мышей линии FVB/N значительней, чем у мышей линии CBA/Ca (соответственно, в крови в 12,4 и 2,5 раза), табл. 2. Как оказалось, концентрация мелатонина в супернатанте культивируемых эпифизов мышей линии FVB/N ниже ( $p < 0,05$ ), чем у мышей линии CBA/Ca уже в возрасте 13–

14 мес ( $p < 0,05$ ). Уровень тимулина существенно падает при старении у мышей линии CBA/Ca и несколько снижается у мышей линии FVB/N (см. табл. 2).

Следовательно, существуют линейные различия не только мелатонинобразующей функции эпифиза у молодых мышей, но и изменений последней и эндокринной функции тимуса у старых животных. Из данных литературы известно, что у взрослых мышей некоторых линий низкую продукцию мелатонина в эпифизах могут частично компенсировать клетки иммунной системы (в частности, костного мозга), внося определенный вклад в изменение уровня мелатонина в периферической крови [16]. Однако нами установлено, что у молодых мышей линии FVB/N ( $n=5$ ) клетки костного мозга продуцируют в 35 раз меньше мелатонина по сравнению с мышами линии CBA/Ca ( $n=5$ ),  $p < 0,05$ , то есть у молодых мышей существуют линейные различия в продукции мелатонина не только пинеалоцитами, но и клетками костного мозга.

Таким образом, в результате проведенных исследований у мышей линий CBA/Ca и FVB/N нами установлены возрастные особенности взаимоотношений в функционировании, с одной стороны, ММСК и ГСК костного мозга, с другой — указанных типов клеток с эпифизом и тимусом.

Известно, что одним из признаков клеточного старения *in vitro* является уменьшение способности клеток к делению [1]. В ряде экспериментально-клинических работ показано, что с возрастом у ММСК костного мозга ослабевает способность к пролиферации; такие изменения связывают с возрастным укорочением теломер, снижением активности и/или экспрессии теломеразы, генетическими повреждениями, окислительным стрессом [22, 28]. Однако есть данные, которые не

Таблица 2

Показатели функционального состояния эпифиза и тимуса у мышей-самцов разного возраста линий CBA/Ca и FVB/N,  $M \pm m$

Показатель	Мыши линии CBA/Ca		Мыши линии FVB/N	
	молодые	старые	молодые	старые
<b>Мелатонин</b>				
кровь, пмоль/л	20,89±5,37 (n=8)	8,43±2,15 <sup>1)*</sup> (n=7)	16,64±4,13 (n=10)	1,32±0,028 <sup>1)*2)*</sup> (n=5)
эпифиз, пг/орган	3,95±1,32 (n=9)	0,202±0,06 <sup>1)*</sup> (n=5)	0,02±0,009 <sup>2)*</sup> (n=9)	– –
<b>Тимулин, log<sub>2</sub> титра</b>	4,4±0,25 (n=10)	3,43±0,30 <sup>1)*</sup> (n=7)	5,3±0,39 (n=8)	4,7±0,7 (n=6)

подтверждают результаты этих наблюдений, что можно объяснить различиями в использованных источниках ММСК и условиях их культивирования [19].

По нашим данным, в зимний период число стромальных клеток-предшественников в костном мозгу старых мышей линий *СВА/Са* и *FVB/N* увеличивается. Необходимо отметить, что в другие сезоны года мы наблюдали у старых мышей линии *СВА/Са* не только снижение, но и отсутствие изменений пролиферативного потенциала ММСК по отношению к молодым животным [20, 21]. Поэтому не исключено, что отмечаемое в литературе несоответствие в направлении возрастных изменений способности ММСК к пролиферации отчасти может быть проявлением нарушений ее сезонной ритмичности.

Старение ГСК костного мозга мышей сопровождается угнетением экспрессии генов, отвечающих за дифференциацию клеток лимфоидного ряда, и, напротив, усилением экспрессии генов, связанных с дифференциацией клеток миелоидного ряда, в том числе протоонкогенов [1, 27]. По данным литературы, у старых мышей линии *FVB/N* частота лейкозов/лимфом выше, чем у мышей линии *СВА/Са* [1, 24]. Как нами установлено, у мышей линии *FVB/N* при старении значительнее не только рост общего числа КОК-ГМ в костном мозге, но и их пролиферативный потенциал. Возрастное же изменение дифференциации клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда характеризуется усилением перехода гранулоцитарных колоний в стадию смешанных у старых мышей линии *FVB/N* и, напротив, его торможением у мышей линии *СВА/Са*. Поскольку при старении мышей линейные различия в изменении биологических свойств КОК-ГМ костного мозга наблюдаются на фоне однонаправленных возрастных изменений числа КОК-Ф, мы предположили, что выявленные у мышей линий *СВА/Са* и *FVB/N* возрастные особенности во взаимодействии ММСК и ГСК могут быть проявлением линейных различий во влиянии на него факторов микро- и макроокружения, в частности гормонов тимуса и эпифиза.

Известно, что благодаря сигналам, которые влияют на гемопоэз в костном мозге, ГСК поддерживают себя и дифференцируются в направлении образования всех типов клеток крови [4, 14, 25]. При этом в костном мозге ММСК влияют на дифференциацию ГСК путем секреции таких цитокинов, как интерлейкин (*IL-6,-7,-8,-11,-12,-14,-15*), лейкоингибиторный фактор, макро-

фагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста стволовых клеток, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Из клеточного микроокружения значительную роль в направленной дифференциации ГСК, наряду со стромальными фибробластами, играют также *T*-лимфоциты костного мозга, развитие которых происходит в тимусе [11]. Синтезируемые *T*-хелперами цитокины (в частности, *IL-17*) изменяют пролиферацию ММСК и продукцию ими стимулирующего гемопоэз гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. В свою очередь, ММСК продуцируют *IL-7*, который активизирует *CD8<sup>+</sup>T*-клетки костного мозга и усиливает их пролиферацию [14].

В этих сложных клеточных взаимодействиях тимусин влияет не только на созревание *T*-лимфоцитов в тимусе, но и пролиферативный потенциал ММСК костного мозга [2, 11, 21]. Под влиянием мелатонина в костном мозге повышается число *CD4<sup>+</sup>T*-клеток, синтез ими интерферона-гамма, *IL-2* и так называемых мелатонининдуцированных опиоидных пептидов, которые через каппаопиоидные рецепторы в стромальных костномозговых клетках усиливают синтез последними гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В отсутствие активированных *CD4<sup>+</sup>T*-клеток гранулопоэз нарушается [14].

Как нами ранее показано, влияние мелатонина на число КОК-Ф и баланс *CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>*-клеток в костном мозгу молодых мышей в значительной степени реализуется через изменение эндокринной функции тимуса, при этом иммуноэндокринные взаимодействия имеют линейные особенности [6, 20, 21]. Так, у молодых мышей линии *СВА/Са* к действию тимулина оказались чувствительными *CD4<sup>+</sup>T*-клетки костного мозга. Поскольку последние являются мишенью и для мелатонина, уровень которого в организме молодых мышей линии *СВА/Са* несколько выше, чем у мышей линии *FVB/N* того же возраста, можно полагать, что активация *CD4<sup>+</sup>T*-клеток у мышей линии *СВА/Са* под влиянием указанных гормонов способствует усиленному образованию в костном мозгу гранулоцитарно-макрофагальных колоний. Подобным изменениям может также способствовать и более высокий уровень мелатонина, который продуцируют костномозговые клетки мышей этой линии. В то же время, активация под влиянием тимулина *CD8<sup>+</sup>T*-клеток костного мозга у молодых мышей линии *FVB/N* [6] сочетается с усилением пролиферативного потенциала стромаль-

ных клеток-предшественников и, по-видимому, продукции ими факторов, уменьшающих число и функционирование  $CD4^+T$ -клеток. Как результат, в костном мозгу мышей линии *FVB/N* может тормозиться переход гранулоцитарных колоний в гранулоцитарно-макрофагальные.

Существенное снижение концентрации тимулина и мелатонина в организме старых мышей линии *СВА/Са* сопровождается падением в костном мозгу числа  $CD4^+T$ -клеток, изменением биологических свойств ММСК, в частности количества и спектра синтезируемых ими цитокинов [21, 28]. Это, в свою очередь, приводит к нарушению отдельных этапов дифференциации клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда. В то же время, у старых мышей линии *FVB/N* значительное усиление пролиферативного потенциала ММСК костного мозга наблюдают на фоне высокого уровня тимулина. Последний может быть связан с резким падением уровня в крови не только мелатонина, но и, по-видимому, кортикостерона. Так, у мышей линии *FVB/N* нарушается взаимодействие глюкокортикоидов с секреторным компонентом тимуса, в результате чего уровень тимулина не снижается под их влиянием; чувствительность стромы тимуса к глюкокортикоидам восстанавливается после ее инкубации с мелатонином [6, 20].

### Заключение

Таким образом, определенные особенности во взаимоотношении функции тимуса и эпифиза, наблюдаемые уже у молодых мышей линий *СВА/Са* и *FVB/N*, могут отразиться на биологических свойствах гемопоэтических стволовых клеток и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. При старении линейные различия в изменении клеточного состава костного мозга, функционирования эпифиза и тимуса усиливаются.

### Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.
2. Арион В. Я., Зимина И. В., Москвина С. Н. Иммунобиологические свойства и клиническое применение тимозинов и других препаратов тимуса // Иммунопатол., аллергол. и инфектол. 2008. № 1. С. 26–40.
3. Корнева Е. А., Шхинек Э. А. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988.
4. Круглов П. В., Лохматова Е. А., Климович В. Б., Зарицкий А. Ю. Мезенхимные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма // Клеточная трансплантол. и тканевая инженерия. 2006. № 3. С. 36–41.
5. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М. Влияние пептидных факторов эпифиза на возрастные изменения цирканнуальных ритмов функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у животных // Иммунология. 2007. Т. 28. № 3. С. 183–186.
6. Лабунец І. Ф., Кучук О. В., Родніченко А. Є., Бутенко Г. М. Генетичні особливості функціонального стану імунної системи у інтактних мишей та за умов стресового впливу // В сб.: Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. пр. Київ–Луганськ, 2010. Вип. 19. С. 271–281.
7. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990.
8. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта, Н. К. Малиновской и др. М.: Медпрактика, 2004.
9. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения. М.: Медицина, 1977.
10. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: Практические рекомендации / Под общ. ред. Ю. Б. Белоусова. М.: Рос. об-во клин. исследователей, 2005.
11. Ярилин А. А., Пинчук В. Г., Гриневич Ю. А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. Киев: Наук. думка, 1991.
12. Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. 1973. Vol. 1. № 1. P. 99–104.
13. Bradley T. R., Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro // Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 1966. Vol. 44. P. 286–300.
14. Di Rosa F. T-lymphocyte interaction with stromal, bone and hematopoietic cells in the bone marrow // Immunol. Cell Biol. 2009. Vol. 87. № 1. P. 20–29.
15. Friedensteyn A. J., Chailakhyan N. V., Latsinic A. F. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of hemopoietic tissues cloning in vitro and retransplantation in vivo // Transplantation. 1974. Vol. 17. P. 331–340.
16. Gomez-Corvera A., Cerrillo I., Molinero P. et al. Evidence of immune system melatonin production by two pineal melatonin deficient mice, C57Bl/6 and Swiss strains // J. Pineal. Res. 2009. Vol. 47. P. 15–22.
17. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V. et al. Melatonin – a pleiotropic, orchestrating regulator molecule // Prog. Neurobiol. 2011. Vol. 93. № 3. P. 350–384.
18. Jakob F., Seefried L., Schutze N., Ebert R. Hormonal regulation of mesenchymal stem cell differentiation in bone // Endocr. Abstracts. 2006. Vol. 11. S 39. (European congress of endocrinology. 01–05 April 2006. Glasgow, UK).
19. Khan W. S., Marsh D. R. The effects of ageing on the isolation, proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells // Curr. Res. J. Biol. Sci. 2009. Vol. 1. № 1. P. 1–6.
20. Labunets I. F., Rodnichenko A. E., Butenko G. M. The influence of pineal factors on the bone marrow cell profile in animals of different ages during changes of the thymus functional condition // Adv. Geront. 2011. Vol. 1. № 4. P. 304–309.
21. Labunets I. F., Rodnichenko A. E., Magdich L. V., Butenko G. M. The thymus and adaptive changes in cellular composition of bone marrow in animals of different ages // Adv. Geront. 2012. Vol. 1. № 1. P. 27–34.
22. Liu L., Digirolamo C. M., Navarro P. A. et al. Telomerase deficiency impairs differentiation of mesenchymal stem cells // Exp. Cell Res. 2004. Vol. 294. P. 1–8.
23. Lunin S. M., Novoselova E. G. Thymus hormones as a prospective anti-inflammatory agents // Expert. Opin. Ther. Targets. 2010. Vol. 14. № 8. P. 775–786.
24. Mahler J. F., Stokes W., Mann P. C. et al. Spontaneous lesions in aging *FVB/N* mice // Toxicol. Pathol. 1996. Vol. 24. № 6. P. 710–716.

25. Mendez-Ferrer S., Michurina T. V., Ferraro F. et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche // *Nature*. 2010. Vol. 466. № 7308. P. 829–834.
26. Richardson B. A., Yaga K., Reiter R. J., Morton D. L. Pulsed static magnetic field effects on in-vitro pineal indolamine metabolism // *Biochem. Biophys. Acta*. 1997. Vol. 1137. P. 59–64.
27. Rossi D. J., Bryder D., Weissman I. L. Hematopoietic stem cell aging: mechanism and consequence // *Exp. Geront.* 2007. Vol. 42. P. 385–390.
28. Sethe S., Scutt A., Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cell // *Aging Res. Rev.* 2006. Vol. 5. P. 91–116.
29. Sidorenko A. V., Andrianova L. F., Macsyuk T. V., Butenko G. M. Stromal hemopoietic microenvironment in aging // *Mech. Aging Dev.* 1990. Vol. 54. № 2. P. 131–142.
30. Stolzing A., Sethe S., Scutt A. M. Stressed stem cells: temperature response in aged mesenchymal stem cells // *Stem Cells Dev.* 2006. Vol. 15. P. 478–487.
31. Stolzing A., Jones E., McGonagle D., Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Consequences for cell therapies // *Mech. Aging Dev.* 2008. Vol. 129. P. 163–173.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 425–431

*I. F. Labunets*

**THE AGING PARTICULARITIES OF BONE MARROW COMPOSITION, PINEAL GLAND AND THYMUS FUNCTIONS IN MICE OF DIFFERENT LINES**

Institute of Genetic and Regenerative Medicine, NAMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;  
e-mail: irina\_labunets@ukr.net

We investigated the amount of stromal precursor cells for colonies of fibroblasts (CFC-F) and progenitor cells for granulocyte-macrophage colonies (CFC-GM cells), blood content of thymulin and melatonin in bone marrow of young and old mice *CBA/Ca* and *FVB/N* lines. The *CBA/Ca* mice demonstrated only weak increasing amount of CFC-F and CFC-GM in bone marrow, but these indices in *FVB/N* mice are increased more significantly. Linear difference of age-related changes in the biological features of the cells of bone marrow are significantly associated with the characteristics and relationships of the function of epiphysis and the thymus in mice of different lines during aging.

**Key words:** *bone marrow, melatonin, thymulin, age, mice*

*Т. В. Кветная, Н. С. Линькова, Е. В. Седов, С. У. Мурсалов, К. Л. Козлов*

## ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В БУККАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: ibg@gerontology.ru

Изучены возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул MMP2, MMP9, ERBB3, CXCL12, Nkx 2.5, CD90 — маркеров ремоделирования межклеточного матрикса и дифференциации клеток в буккальном эпителии людей разного возраста. Установлено, что с возрастом в буккальном эпителии человека наблюдается снижение экспрессии MMP2, MMP9, CD90 и ERBB3, которое наиболее выражено у пожилых людей по сравнению с лицами зрелого возраста. Полученные данные позволяют рассматривать буккальный эпителий как объект для прижизненной персонализированной оценки темпов старения организма (по снижению способности его клеток к дифференциации и ремоделированию межклеточного матрикса).

**Ключевые слова:** *буккальный эпителий, дифференциация клеток, матриксные металлопротеиназы, старение*

Оценка биологического возраста и темпа старения организма является актуальной задачей геронтологии [7]. В последние годы рядом исследователей рассматривается возможность применения буккального эпителия в качестве доступного биологического материала для прижизненных молекулярно-клеточных исследований, позволяющих диагностировать ускоренное старение и возрастную патологию [2, 13]. В настоящее время буккальный эпителий применяют как альтернативный источник биологического материала для теломерного теста, а морфологические особенности ядер этих клеток отражают темп ускоренного старения [3]. Электрофизиологические характеристики ядер буккального эпителия позволяют определить биологический возраст человека [4].

Вместе с тем, известно, что одной из важнейших характеристик темпа старения организма на молекулярном уровне является снижение способности клеток к дифференциации и пролиферации во всех тканях организма [5, 9]. Метод иммуноцит- и иммуногистохимии широко применяют для верификации молекул-маркеров старения организ-

ма, однако применение этого метода к буккальному эпителию мало изучено.

В связи с этим целью работы явилась сравнительная оценка экспрессии маркеров дифференциации клеток буккального эпителия у людей разного возраста.

### Материалы и методы

Для исследования были использованы образцы буккального эпителия, взятые у 70 человек 45–89 лет с помощью цитощетки со слизистой оболочки щеки. Цитологические мазки готовили методом жидкостной цитологии с использованием автоматизированной системы Novoprep «NRS» (Франция).

Все пациенты были разделены на три группы в соответствии с классификацией возраста ВОЗ: 1-я ( $n=30$ , 45–59 лет) — лица зрелого возраста, 2-я ( $n=20$ , 60–74 года) — люди пожилого возраста, 3-я — лица старческого возраста ( $n=20$ , 75–89 лет). Все группы были однородными по полу пациентов.

Гистологическое окрашивание образцов проводили гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к маркерам MMP2, MMP9, ERBB3, CXCL12, Nkx 2.5, CD90 (все 1:50) и вторичные антитела — биотинилированные антимышинные иммуноглобулины (все реагенты от «Novocastra»). Пермеабиллизацию проводили с применением 0,1% тритона X100. Визуализацию реакции выполняли с применением пероксидазы хрена и диаминобензидина («EnVision Detection System», Peroxidase/DAB, Rabbit, Mouse). Оценку результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическим методом на микроскопе «Nikon Eclipse E400» с помощью цифровой камеры «Nikon DXM1200» и про-

граммного обеспечения Videotest Morphology 5.2. В каждом случае анализировали 10 полей зрения при ув. 200. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность измеряли в усл. ед.

Выбор исследуемых сигнальных молекул был обусловлен их участием в дифференциации разных субпопуляций клеток и вовлеченностью их в развитие возрастной патологии. Белки ММР2 и ММР9 синтезируются в разных тканях и играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития матрикса, дифференциации и пролиферации клеток. ММР2 участвует в расщеплении фибронектина, тогда как ММР9 гидролизует эластин. Снижение синтеза ММР, наблюдаемое у лиц старше 60 лет в органах нейроиммуноэндокринной системы [1], может стать причиной таких заболеваний, как ревматоидный артрит, гломерулонефрит, пародонтит, изъязвление роговицы глаза и некоторых других патологических процессов [6, 10].

Маркер *CD90* является маркером стволовых клеток и способствует их переходу в коммитированные формы, регулируя дифференциацию клеток нейроиммуноэндокринной системы [11]. Транскрипционный фактор *Nkx 2.5* играет важную роль в обеспечении активности генов, определяющих тканеспецифическую дифференциацию клеток, а мутации в соответствующем гене приводят к нарушению функций сердечно-сосудистой системы [14]. Транскрипционный фактор *ERBB3* является рецептором тирозин-киназы и участвует в активации

внутриклеточных сигнальных путей, которые индуцируют дифференциацию и пролиферацию клеток [12]. Хемокин *CXCL12* экспрессируется фибробластами, при этом с возрастом его синтез снижается, что является одной из причин развития гиперпластических процессов [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли в программе Statistica 7.0. Для сравнения и оценки межгрупповых различий использовали непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни, который является наиболее точным методом для сравнения выборок, включающих около 20–30 элементов. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Гистологическое окрашивание буккального эпителия гематоксилином и эозином не выявило морфологических различий клеток у людей различного возраста (рис. 1). Эпителиоциты представляли собой тонкие пластинки полигональной либо овальной формы. Ядро клеток имело круглую либо овоидную форму и располагалось, как правило, эксцентрично. В большинстве цитологических препаратов целостность почти всех клеток не была нарушена. Цитоплазма эпителиоцитов была равномерно прокрашена эозином, в ней можно было видеть небольшие включения.

Экспрессия факторов дифференциации была верифицирована в буккальном эпителии у людей во всех исследуемых возрастных группах, однако выраженность экспрессии различалась в зависимости от возраста пациентов.

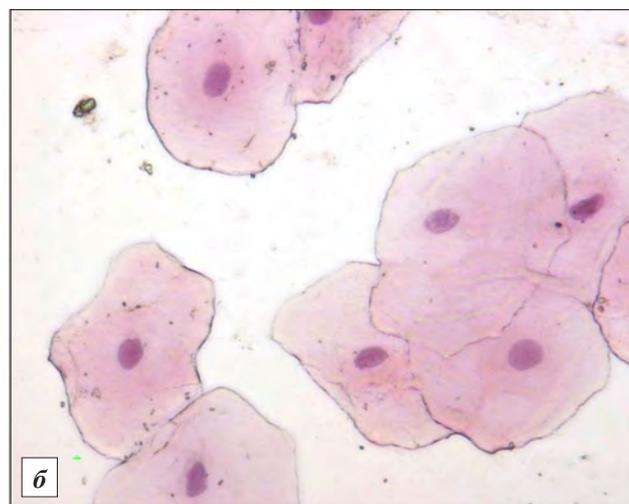
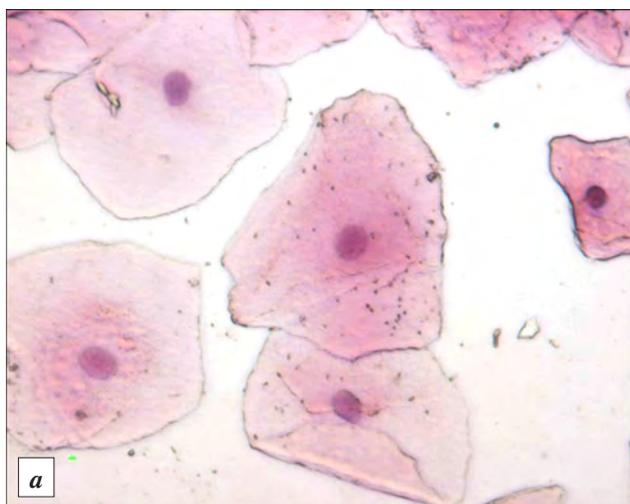


Рис. 1. Морфология клеток буккального эпителия у людей разного возраста, окраска гематоксилином и эозином (ув. 400): а — пациентка 47 лет; б — пациент 67 лет

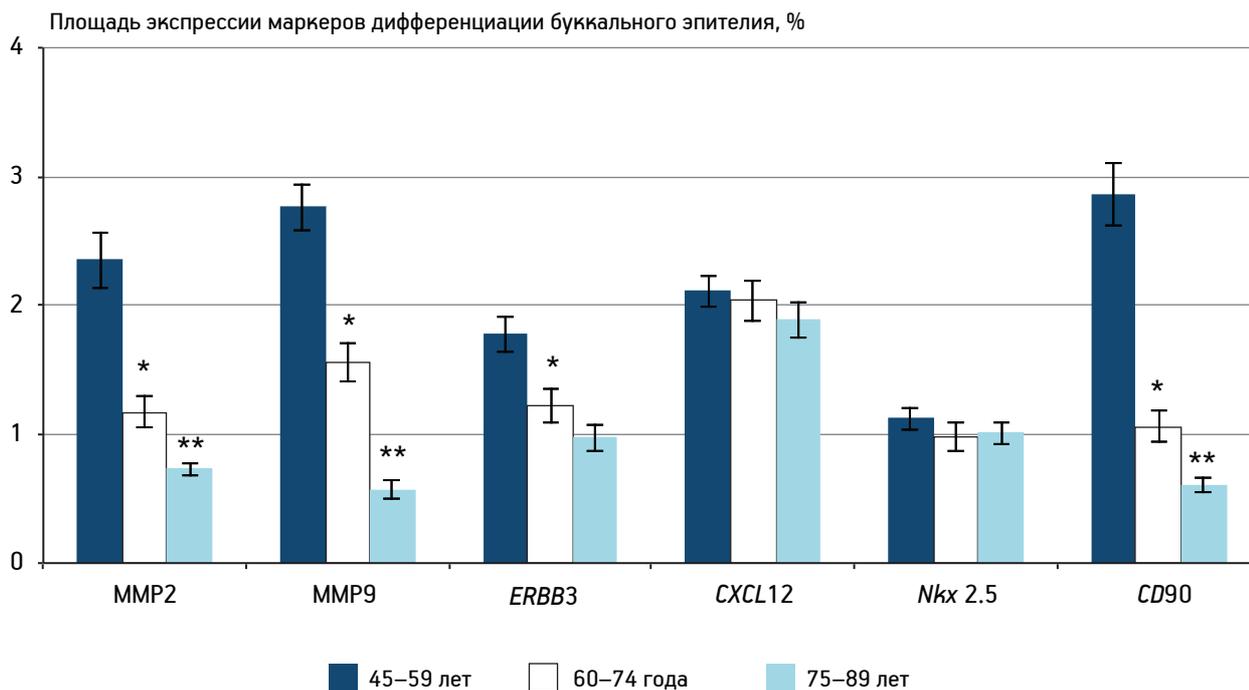


Рис. 2. Площадь экспрессии маркеров дифференциации клеток в буккальном эпителии у людей разного возраста.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем у людей зрелого возраста (1-я группа);

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем у людей пожилого возраста (2-я группа)

Площадь экспрессии MMP2 и MMP9 в буккальном эпителии у лиц пожилого возраста была, соответственно, в 2 и 1,7 раза ниже по сравнению с данными у лиц зрелого возраста (рис. 2). При этом данный показатель для MMP2 и MMP9 у лиц старческого возраста был, соответственно, на 62 и 36 % ниже по сравнению с пожилыми людьми (см. рис. 2). Ту же тенденцию наблюдали в отношении оптической плотности экспрессии маркера MMP2: этот показатель достоверно снижался при переходе от зрелого к старческому и пожилому возрасту (рис. 3). При этом оптическая плотность экспрессии в буккальном эпителии MMP снижалась только у пожилых пациентов по сравнению со зрелым возрастом, тогда как этот показатель в старческом и пожилом возрасте не различался (см. рис. 3).

Площадь экспрессии транскрипционного фактора ERBB3 в буккальном эпителии снижалась у людей пожилого возраста по сравнению с лицами зрелого возраста на 60 % (см. рис. 2). При этом у лиц пожилого и старческого возраста этот показатель не различался (см. рис. 2). Оптическая плотность экспрессии маркера ERBB3 у лиц в возрасте 45–89 лет сохранялась на постоянном уровне (см. рис. 3).

Площадь и оптическая плотность экспрессии хемокина CXCL12 и транскрипционного фактора Nkx 2.5 в буккальном эпителии у людей зрелого, пожилого и старческого возраста не изменялась (см. рис. 2, 3).

Наибольшим возрастным изменениям среди изученных маркеров дифференциации клеток буккального эпителия подвергался маркер коммитированных клеток CD90. Площадь экспрессии маркера CD90 при переходе от зрелого к пожилому возрасту снижалась в 2,7 раза, а в старческом возрасте этот показатель был на 57 % ниже, чем у пожилых людей (см. рис. 2; рис. 4). Сходная закономерность была выявлена и для оптической плотности экспрессии CD90: в пожилом возрасте этот параметр был на 76 % ниже, чем в зрелом и в старческом возрасте, и на 67 % меньше по сравнению с пожилым (см. рис. 3).

Таким образом, среди всех изученных маркеров дифференциации клеток в буккальном эпителии человека возрастному снижению были подвержены сигнальные молекулы MMP2, MMP9, CD90 и ERBB3. Наиболее выраженное снижение экспрессии наблюдали в пожилом возрасте по сравнению со зрелым, тогда как при переходе от пожилого возраста к старческому интенсивность снижения

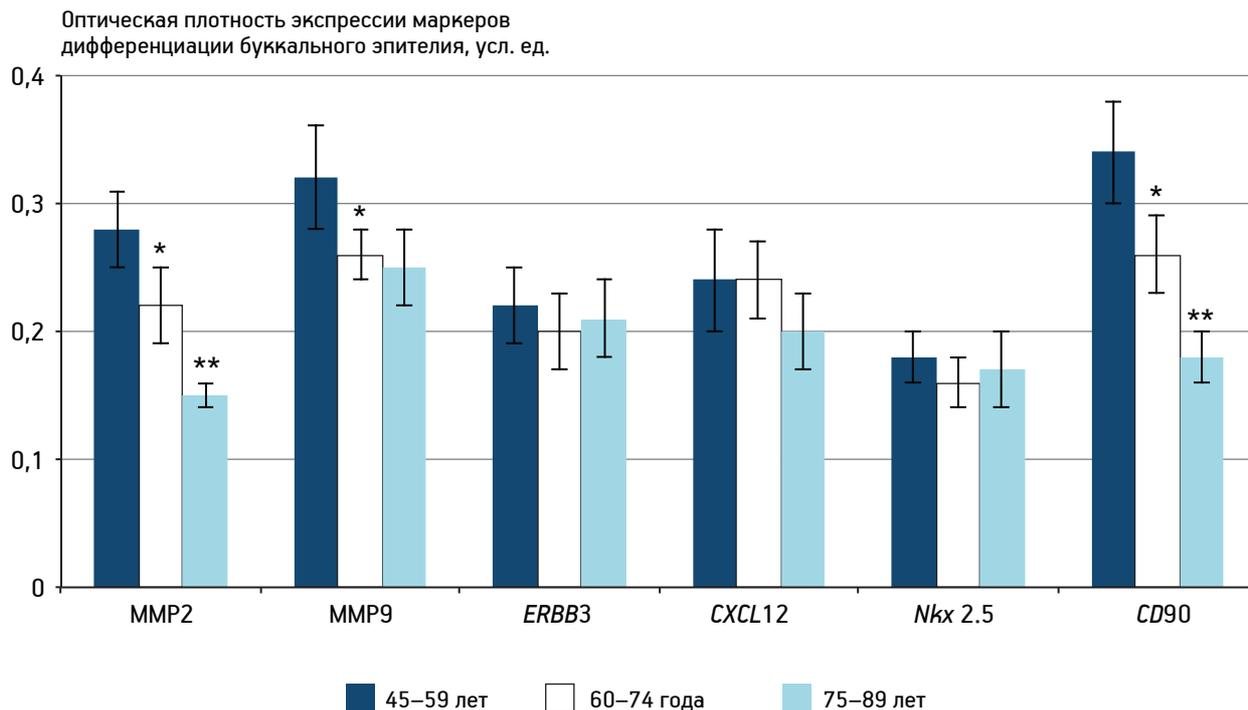


Рис. 3. Оптическая плотность экспрессии маркеров дифференциации клеток в буккальном эпителии у людей разного возраста.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем у людей зрелого возраста (1-я группа); \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем у людей пожилого возраста (2-я группа)

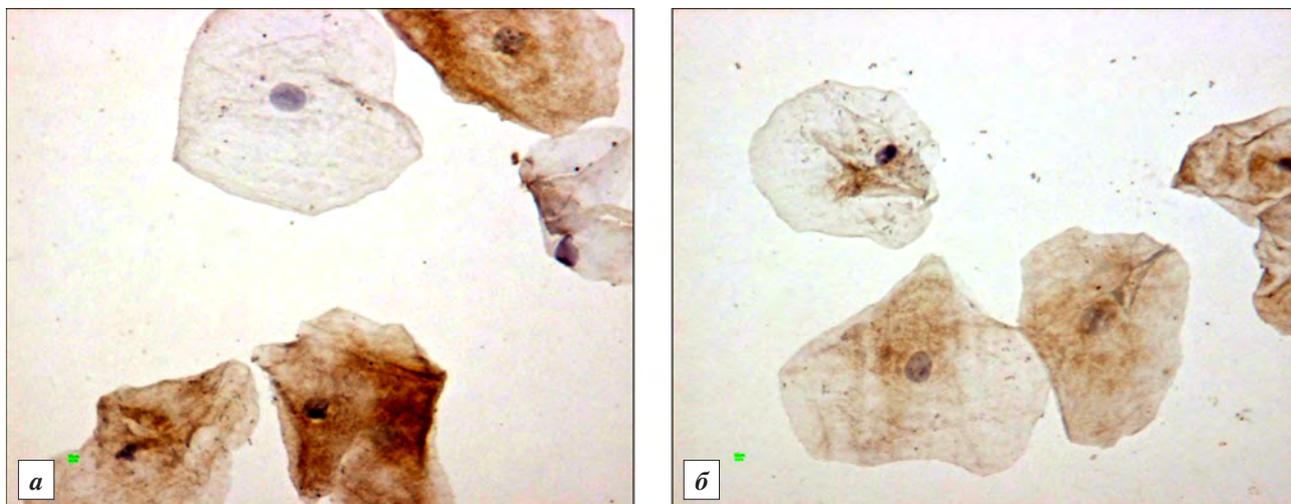


Рис. 4. Иммуноцитохимическое окрашивание буккального эпителия к маркеру CD90 у людей разного возраста (ув. 200): а — пациентка 51 года; б — пациентка 75 лет

указанных маркеров дифференциации клеток замедлялась.

Таким образом, можно сказать, что возрастными маркерами оценки дифференциации клеток в буккальном эпителии человека могут служить MMP2 и MMP9, характеризующие способность клеток к дифференциации, обновлению, межклеточным взаимодействиям и поддержанию локаль-

ного гомеостаза, маркер начальных этапов дифференциации иммунных клеток CD90 (что может являться важным фактором в оценке иммунного статуса лиц старшей возрастной группы) и транскрипционный фактор ERBB3, являющийся маркером интегральной оценки способности клеток к пролиферации и дифференциации.

## Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что буккальный эпителий может служить для оценки возрастных и патологических изменений на уровне целого организма. В частности, исследование маркеров дифференциации клеток в буккальном эпителии открывает новые перспективы для оценки биологического резерва организма при его возрастной инволюции.

## Литература

1. Линькова Н. С., Полякова В. О., Кветной И. М. Единый механизм ремоделирования межклеточного матрикса в ткани тимуса и эпифиза при старении // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 3. С. 420–422.
2. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. и др. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социальнозначимых заболеваний // Молекулярная мед. 2012. № 4. С. 18–23.
3. Хусаинова И. С., Варулева И. Ю., Кожина Н. А. Оценка цитологических показателей буккального эпителия для диагностики функционального состояния человека // Клини. лаб. диагностика. 1997. № 3. С. 10–12.
4. Шахбазов В. Г., Шкорбатов Ю. Г. Биоэлектрические свойства клеточных ядер // Молекулярная генетика и биофизика. 1991. № 16. С. 30–33.
5. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.
6. Garavello W., Maggioni D., Nieoloni C. et al. Association between metalloproteinases 2 and 9 activity and ERK 1/2 phosphorylation status in head neck cancer: an ex vivo study // Oncol. Rep. 2010. Vol. 24. № 4. P. 1073–1078.
7. Jackson S. H., Weale M. R., Weale R. A. Biological age — what is it and can it be measured? // Arch. Geront. Geriat. 2003. Vol. 36. № 2. P. 103–115.
8. Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Polyakova V. O. et al. Peptides Tissue-Specifically Stimulate Cell Differentiation during Their Aging // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol. 153. № 1. P. 148–151.
9. Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Trofimov A. V. et al. Morphofunctional fundamentals for peptide regulation of aging // Biol. Bul. Rev. 2011. Vol. 1. № 4. P. 389–393.
10. Lausch E., Keppler R., Hilbert K. et al. Mutations in MMP9 and MMP13 determine the mode of inheritance and the clinical spectrum of metaphyseal anadysplasia // Amer. J. Hum. Genet. 2009. Vol. 85. P. 168–178.
11. Sanchez-Dominguez R., Pereira-Mendez S., Gomez A. et al. Notch signals contribute to preserve the multipotentiality of human CD34(+)CD38(-)CD45RA(-)CD90(+) hematopoietic progenitors by maintaining T cell lineage differentiation potential // Exp. Hematol. 2012. Vol. 134. P. 1256–1259.
12. Sun J., Lou Y., Tian Z. et al. Expression of ERBB3 binding protein 1 (EBP1) in salivary adenoid cystic carcinoma and its clinicopathological relevance // BMC Cancer. 2012. Vol. 12. № 1. P. 499–503.
13. Thomas P., O' Callaghan N. J., Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease // Mech. Aging Dev. 2008. Vol. 129. № 4. P. 183–190.
14. Xiao J., Liang D., Zhang H. et al. MicroRNA-204 is required for differentiation of human-derived cardiomyocyte progenitor cells // J. Mol. Cell Cardiol. 2012. Vol. 345. P. 3224–3229.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 432–436

T. V. Kvetnaia, N. S. Linkova, E. V. Sedov, S. U. Mursalov, K. L. Kozlov

### THE EXPRESSION OF DIFFERENTIAL AND MATRIX REMODELLING FACTORS IN HUMAN BUCCAL EPITHELIUM IN AGING

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

e-mail: ibg@gerontology.ru

The expression of signaling molecules MMP2, MMP9, ERBB3, CXCL12, Nkx 2.5, CD90 (the markers of remodeling intracellular matrix and cell differentiation) in human buccal epithelium in ageing has been studied. The expression of molecular markers MMP2, MMP9, CD90 and ERBB3 has shown a decrease during ageing, especially in old people compared with persons of mature age. These data have demonstrated, that buccal epithelium may be considered as a perspective object to study the aging processes in organism as a whole (on the decrease of cell for differentiation and remodeling intracellular matrix).

**Key words:** buccal epithelium, differentiation, matrix metalloproteinases, aging

И. Б. Соколова<sup>1</sup>, И. В. Сергеев<sup>1</sup>, О. Р. Федотова<sup>2</sup>, Д. П. Дворецкий<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ПИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: sib@kolt.infran.ru;<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН,  
197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Исследовали плотность всей микрососудистой сети и отдельно артериолярного участка пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга крыс разного возраста, а также реактивность пиальных артериол на воздействие норадреналина или ацетилхолин хлорида. Показано, что до 12 мес жизни крыс плотность микрососудистой сети и реактивность артериол в пиальной оболочке существенно не изменялись. В возрасте крыс 22–24 мес плотность всей микрососудистой сети уменьшилась в среднем в 1,7 раза, а артериолярного участка — в 1,2 раза. В течение жизни животных не выявили значимых изменений в способности пиальных артериол к констрикции, но дилатация в старости была значительно хуже. К 22–24 мес жизни ухудшилось ориентировочно-исследовательское поведение крыс: число актов в основных показателях теста «открытое поле» уменьшилось в 1,5–2,3 раза по сравнению с молодыми животными.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, артериолы, реактивность, поведение

Увеличение продолжительности жизни в экономически развитых странах приводит к повышению доли заболеваний, обусловленных возрастными изменениями в организме. У лиц пожилого возраста достаточно часто развивается дисциркуляторная энцефалопатия — множественные диффузные некрозы ткани головного мозга, вызванные медленно прогрессирующим недостатком кровоснабжения. К основным причинам данной патологии относят разряжение микроциркуляторного русла (атеросклеротическая и гипертоническая ангиопатии) и изменения структуры артериол головного мозга из-за отложения в их стенках липидов и холестерина, в результате чего уменьшается сосудистый просвет. Патологические изменения в микрососудах приводят к лакунарным дефектам в белом веществе, которые, кумулируясь, вносят существенный вклад в развитие когнитивных и поведенческих нарушений в пожилом возрасте.

К настоящему времени в литературе представлено достаточно много сведений об уменьшении плотности капиллярной сети в разных участках головного мозга старых животных [6, 7, 10]. Однако возрастные изменения на артериальном участке микрососудистой сети остаются к настоящему времени практически не исследованными. Литературные данные о возрастных изменениях реактивности артериол головного мозга немногочисленны и носят противоречивый характер [3–5].

Цель представленного исследования — определение изменений в плотности всей микрососудистой сети (и отдельно — артериолярного участка) и реактивности артериол в пиальной оболочке коры головного мозга крыс в возрасте 2–3 мес (молодость), 12 мес (зрелость) и 22–24 мес (старость). Такие экспериментальные данные позволят выяснить, в каком возрасте и в какой степени происходят патологические изменения микроциркуляции в коре головного мозга. Интегрирующим показателем возрастных изменений организма в данной работе мы выбрали тестирование ориентировочно-исследовательского поведения животных в установке «открытое поле».

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии *Wistar-Kyoto* в возрасте 2–3 мес, 12 мес, 22–24 мес ( $n=85$ ). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/ЕЕС).

*Поведенческое тестирование* животных в возрасте 2–3 мес и 22–24 мес проводили в уста-

новке «открытое поле», которая представляет собой округлую площадку ( $d=80$  см), ограниченную непрозрачными бортами высотой 30 см, с 16 равномерно расположенными норками ( $d=3$  см). Животное помещали в центр поля и в течение 3 мин регистрировали длительность и последовательность всех поведенческих актов. Идентификацию отдельных поведенческих актов проводили на основании классификации индивидуального поведения в «открытом поле»: «локомоция» — поступательное движение тела в горизонтальной плоскости; «обнюхивание» — принюхивание; «движение на месте» — повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях; «груминг» — облизывание тела; «стойка с упором» — стойка на задних лапах с опорой на борта установки; «вертикальная стойка» — стойка на задних лапах в отдалении от бортов; «норка» — заглядывание в норку; «сидит» — неподвижность животного, обычно в позе сидя с подогнутыми конечностями и сгорбленной спиной [1].

У животных оценивали локомоторное поведение (число и длительность акта «локомоция»), ориентировочно-исследовательскую активность (акты «норка», «локомоция», «вертикальная стойка», «стойка с упором», «движение на месте», «обнюхивание»); эмоциональное поведение (акты «груминг», «движение на месте», «вертикальная стойка»); неспецифическую активацию (изменение суммарного количества актов) или подавление поведения (достоверное изменение числа и длительности актов). Регистрировали число, длительность и последовательность актов в тесте с помощью оригинальной программы Open field [2]. При статистической обработке достоверность различий двух выборок оценивали при помощи непараметрического критерия  $U$  Вилкоксона—Манна—Уитни (программа Statistica v. 8) с уровнем достоверности ( $p \leq 0,05$ ).

У наркотизированных (интраперитонеально золетил 20 мг/кг «Virbac») животных удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым позволяя визуализировать пиальную оболочку сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором с температурой 37 °С. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 37 °С; среднее АД у животных составляло 105–125 мм рт. ст.

Животных помещали под объектив телевизионной установки, с помощью которой исследова-

ли плотность микрососудистой сети (при общем увеличении оптической системы 40 крат) на всей площади сенсомоторной коры. Затем, усилив увеличение оптической системы до 160 крат, исследовали изменения отдельных участков артериального дерева при аппликации на поверхность мозга норадреналина (NA) или ацетилхолин хлорида (ACh). Концентрация применяемых растворов составляла  $10^{-6}$  М, температура 37 °С.

На статических изображениях подсчитывали общее число сосудов и отдельно артериол на единицу площади и изменения диаметров артериол после воздействия вазоконстриктора или вазодилататора.

При статистической обработке данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни, уровень достоверности различий  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По мере старения животных уменьшалась плотность всей микрососудистой сети и, отдельно, артериолярного участка пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга (рис. 1). До возраста 12 мес статистически значимых изменений в числе микрососудов на единицу площади не выявлено, но к 22–24 мес жизни плотность всей микрососудистой сети понизилась в среднем в 1,7 раза, а артериолярного участка — в 1,2 раза.

Ранее было показано, что у интактных молодых крыс в условиях нормоксии на расстоянии около 60 мкм от капилляров напряжение кислорода в пиальной оболочке головного мозга в среднем составляло 10 мм рт. ст. и ниже, на таком же расстоянии от мелких артериол — 30–10 мм рт. ст. [1]. Увеличение расстояния между микрососудами способствует развитию тканевой гипоксии, а в неблагоприятных условиях, когда потребление кислорода в мозге резко возрастает (физическая нагрузка, эмоциональное напряжение), — и гибели клеток мозга.

Одна из основных функций магистральных артерий организма состоит в регуляции мозгового кровотока на постоянном уровне. Более тонкую «настройку» кровотока, связанную с изменениями потребления кислорода в ткани мозга, принимают на себя пиальные и внутримозговые артерии и артериолы. Они же обеспечивают перераспределение кровотока между различными областями головного мозга в соответствии с постоянно меняющимися метаболическими потребностями нейронов.

Вопрос об изменении реактивности мозговых артериол у старых животных по сравнению с молодыми к настоящему времени остается открытым. Литературных данных по возрастным изменениям реактивности артериол крыс немного, они достаточно старые и неоднозначные: было отмечено, что при воздействии вазоконстриктора  $VaCl_2$  с возрастом реактивность ухудшалась [5], но другие авторы изменений не зафиксировали [3]. Более поздние данные по этому вопросу тоже неоднозначны: дилатация артериол при воздействии на поверхность мозга АДФ у старых крыс была существенно меньше, чем у половозрелых животных. Воздействие дилататора ацетилхолина у старых животных вызывало констрикцию артериол. Под воздействием нитроглицерина в обеих группах животных дилатация артериол проходила примерно одинаково [4].

По результатам нашего исследования, на воздействие *NA* отвечали констрикцией, дилатацией или не изменяли диаметр примерно одинаковая доля пиальных артериол у животных всех возрастных категорий (таблица). Процентное изменение диаметра сузившихся артериол во всех группах статистически значимо не отличалось. Амплитуда дилатации пиальных артериол у крыс в возрасте 22–24 мес была в среднем в 1,4 раза меньше, чем у 2–3-месячных и годовалых животных (рис. 2).

Изменения реактивности пиальных артериол у старых животных на воздействие *ACh* более значимы, чем на действие вазоконстриктора: у животных в возрасте 22–24 мес дилатацией ответили примерно в 1,3 раза (14 %) меньше артериол, чем у более молодых крыс (см. таблицу). В возрастных группах крыс 12 и 22–24 мес было выявлено в 2 раза больше сосудов, которые не прореагировали на аппликацию *ACh*, чем у животных в возрасте 2–3 мес. Процентное изменение диаметра дилатирующих артериол у годовалых и двухлетних животных уменьшилось примерно в 1,4 раза по сравнению с более молодыми крысами (см. рис. 2). Амплитуда констрикции пиальных артериол у жи-

**Процентное соотношение пиальных артериол, прореагировавших разным образом на воздействие норадреналина (*NA*) или ацетилхолин хлорида (*ACh*)**

Группа крыс	Реакция артериол на <i>NA</i>			Реакция артериол на <i>ACh</i>		
	констрикция	дилатация	нет реакции	констрикция	дилатация	нет реакции
2–3 мес, <i>n</i> =10	41,2	40,8	18	22,2	67,5	10,3
12 мес, <i>n</i> =10	33,7	49,3	17	18,1	61,8	20,1
22–24 мес, <i>n</i> =10	40,2	40,4	19,4	28,9	53,4	17,7

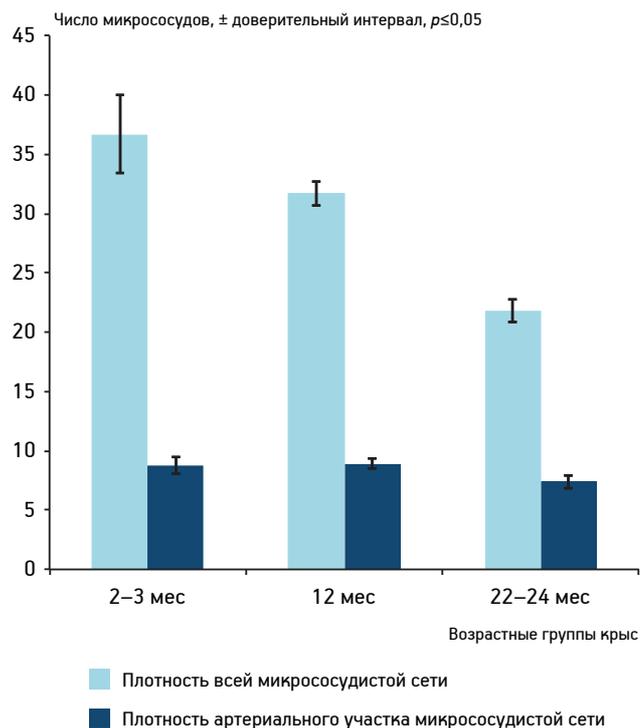


Рис. 1. Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры

вотных всех возрастных групп статистически значимо не отличалась.

Итак, наши исследования реактивности пиальных артериол сенсомоторной коры головного мозга показали, что у крыс в течение всей жизни практически не изменялась способность этих микрососудов к констрикции, но дилатация в старости статистически значимо ухудшалась.

Эти результаты несколько расходятся с данными, опубликованными в литературе: вазодилатация в ответ на электрическую стимуляцию базального ядра Мейнерта, измеренная с помощью лазерной доплерофлуометрии, в коре крыс в возрасте 24–25 мес не изменялась по сравнению с животными в возрасте 4–7 мес, и только у очень старых крыс (32–42 мес) была значительно меньше [9]. Затем эта же группа исследователей показала, что после внутривенного введения никотина региональная скорость кровотока повышалась тоже только

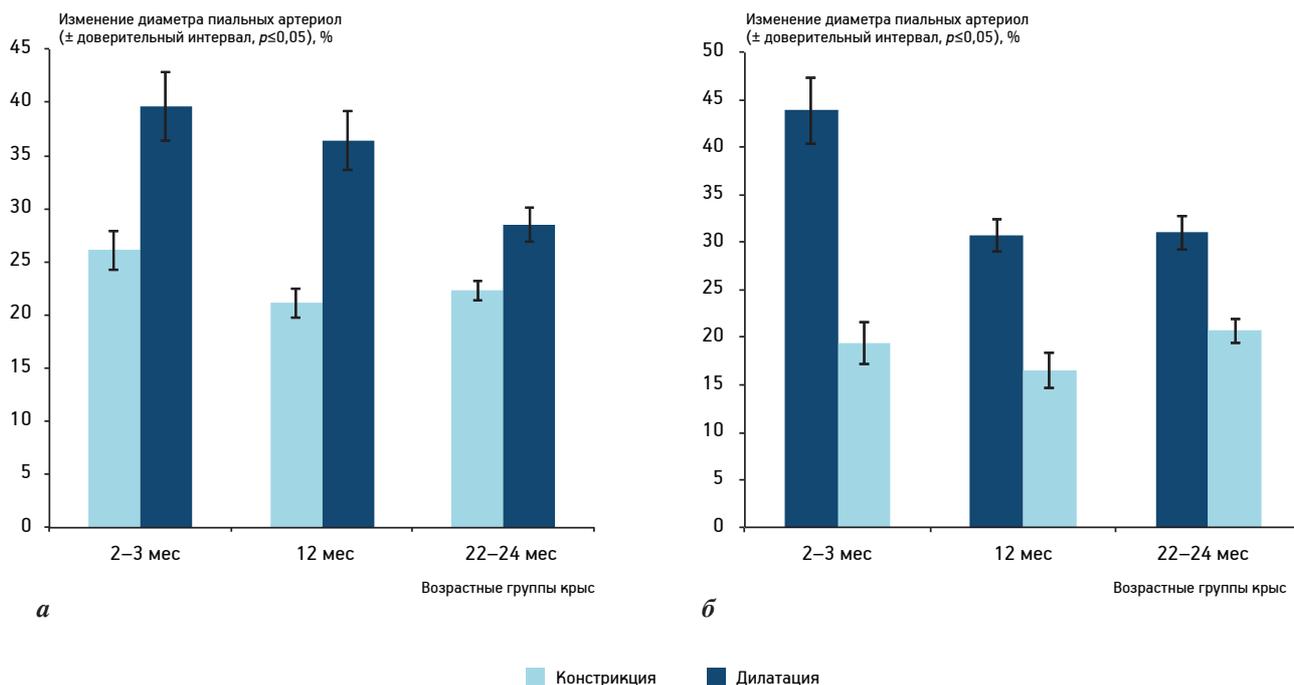


Рис. 2. Изменение диаметра пиальных артериол, прореагировавших разным образом на воздействие норадреналина (NA) и ацетилхолин хлорида (ACh), %: а — воздействие NA; б — воздействие ACh

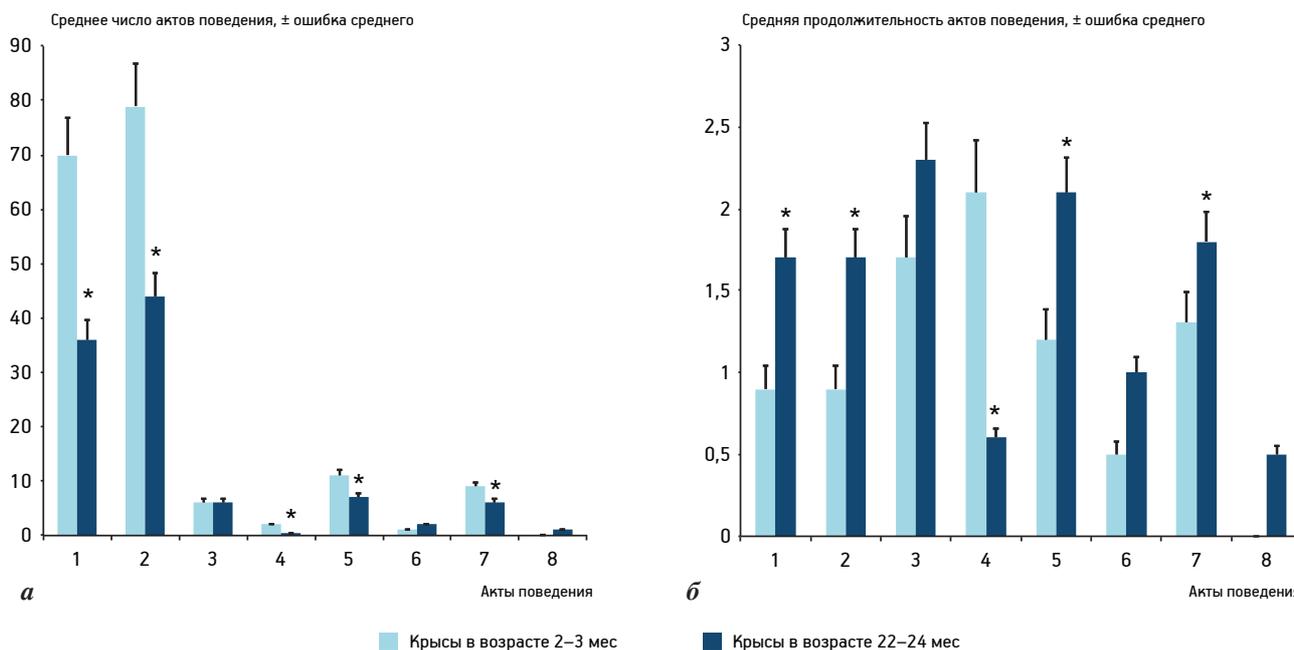


Рис. 3. Поведение животных в тесте «открытое поле»; по оси абсцисс — акты поведения: 1 — «локомоция»; 2 — «обнюхивание»; 3 — «движение на месте»; 4 — «груминг»; 5 — «стойка с упором»; 6 — «вертикальная стойка»; 7 — «норка»; 8 — «сидит». \* $p < 0,05$

у очень старых животных. Авторы доказали, что с возрастом в коре головного мозга крыс уменьшалось количество холинорецепторов (никотиновых) [8].

Вероятно, возрастные изменения реактивности мозговых артериол неодинаковы у разных популя-

ций крыс. Но в основе ухудшения реактивности артериол лежат одни и те же механизмы — изменения иннервации микрососудов и эластичности сосудистой стенки.

Мы полагали, что ухудшение микроциркуляции в сенсомоторной коре головного мозга могло нега-

тивным образом сказаться на двигательных функциях старых животных.

Безусловно, ориентировочно-исследовательское поведение животных формируется практически всей нервной и опорно-двигательной системами организма. Но именно сенсомоторная кора (зоны передней теменной и собственно теменной области) является зоной представительства афферентации кожно-кинестетического анализатора, ведущего в формировании приспособительных реакций грызунов.

По мере старения животных изменилось их двигательное и ориентировочно-исследовательское поведение (рис. 3). Показатели поведения в тесте «открытое поле» у животных в возрасте 22–24 мес по сравнению с 2–3-месячными крысами достоверно снизились: число акта «локомоция» уменьшилось в 2 раза, что свидетельствует о сильном снижении двигательной активности; число актов «обнюхивание», «норка» и «стойка с упором» у старых животных также снизилось в среднем в 2,1; 1,5; 1,6 раза, соответственно, то есть исследовательская мотивация и ориентировочное поведение угасали.

Длительность всех актов (кроме акта «груминг») у старых крыс достоверно больше, чем у молодых, то есть старые животные, совершая меньше паттернов поведения за опыт, затрачивали больше времени на их реализацию. Подобное поведение свидетельствует о замедлении реакций, быстрой утомляемости, эмоциональной подавленности.

### Заключение

Итак, результаты представленного исследования показали, что у старых животных существенно

ухудшалась микроциркуляция в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга, что могло стать одной из причин нарушений двигательного и эмоционального статусов. Нашей дальнейшей задачей является разработка методов коррекции плотности микрососудистой сети и реактивности артериол при старении организма.

### Литература

1. Вовенко Е. П., Чуйкин А. Е. Профили тканевого напряжения кислорода вблизи артериол и венул коры головного мозга крысы при развитии острой анемии // Физиол. журн. 2009. Т. 95. № 7. С. 673–687.
2. Петров Е. С. Изучение нейробиологических основ сложных безусловных рефлексов в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова: итоги последних лет // Физиол. журн. 1990. Т. 76. № 12. С. 1669–1681.
3. Jiang H., Chen P., Sobin S., Giannotta S. Age related alterations in the response of the pial arterioles to adenosine in the rat // Mech. Age. Develop. 1992. Vol. 65. № 2–3. P. 257–276.
4. Mayhan W., Arrick D., Sharpe G., Sun H. Age-related alterations in reactivity of cerebral arterioles: role of oxidative stress // Microcirculation. 2008. № 15. P. 225–236.
5. Mooradian A., McCuskey R. In vivo microscopic studies of age-related changes in the structure and the reactivity of cerebral microvessels // Mech. Age. Develop. 1992. Vol. 64. № 3. P. 247–254.
6. Ritz M., Fluri F., Engelter S. et al. Cortical and putamen age-related changes in the microvessel density and astrocyte deficiency in spontaneously hypertensive and stroke-prone spontaneously hypertensive rats // Curr. Neurovascular Res. 2009. Vol. 6. № 4. P. 279–287.
7. Shao W., Li C., Chen L. et al. Stereological investigation of age-related changes of the capillaries in white matter // Anat. Rec. (Hoboken). 2010. № 293. P. 1400–1407.
8. Uchida S., Hotta H. Cerebral cortical vasodilatation mediated by nicotinic cholinergic receptors: effects of old age and of chronic nicotine exposure // Biol. Pharmac. Bull. 2009. Vol. 32. № 3. P. 341–344.
9. Uchida S., Suzuki A., Kagitani F., Hotta H. Effects of age on cholinergic vasodilation of cortical cerebral blood vessels in rats // Neurosc. Lett. 2000. Vol. 294. № 2. P. 109–112.
10. Villar-Cheda B., Sousa-Ribeiro D., Rodriguez-Pallares J. et al. Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease // J. Cereb. Blood. Flow Metab. 2009. Vol. 29. № 2. P. 230–234.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 437–441

I. B. Sokolova<sup>1</sup>, I. V. Sergeev<sup>1</sup>, O. R. Fedotova<sup>2</sup>, D. P. Dvoretzky<sup>1</sup>

#### AGE-RELATED CHANGES OF MICROCIRCULATION IN PIA MATER OF RATS' SENSORIMOTOR CORTEX

<sup>1</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034; e-mail: sib@kolt.infran.ru;

<sup>2</sup> Research Institute of Experimental Medicine, RAMS, 12 ul. Akad. Pavlova, St. Petersburg 197376

We studied the density of whole microvascular network and separately the density of arterioles in the pia mater of sensorimotor cortex of rats of different ages. Also pial arteriolar reactivity on exposure to norepinephrine or acetylcholine chloride was evaluated. The microvascular density and the arteriolar reactivity in the pia mater were not significantly changed before the age of 12 months. In the age of 22–24 months the density of whole microvascular network decreased 1,7 times at the mean and the density of arterioles decreased 1,2 times. There were no significant changes of pia arterioles constriction during the animals' life but dilatation was noticeably worse in senility. Orientation and exploratory behavior got worse to the age of 22–24 months: the number of behavioral acts in the «open field» test decreased 1,5–2,3 times in comparison with young animals.

**Key words:** microcirculation, arterioles, reactivity, behaviours

*Н. Н. Севостьянова*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ КИШЕЧНИКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: ibg@gerontology.ru

Проведено сравнительное исследование структуры кишечного эпителия и его эндокринной функции у людей молодого и пожилого возраста в норме, при болезни Крона и язвенном колите. Установлено, что экспрессия мелатонина эндотелиоцитами кишечника в молодом возрасте в норме и при патологии достоверно выше по сравнению с соответствующими показателями у людей пожилого возраста. Полученные данные свидетельствуют о важной роли мелатонина в механизмах старения и развитии патологии ЖКТ.

**Ключевые слова:** эпителиоциты кишечника, мелатонин, патология, старение

Старение организма сопровождается инволютивными изменениями важнейших систем организма — нервной, иммунной и эндокринной [2, 4, 7]. ЖКТ, являясь частью диффузной нейроэндокринной системы, с возрастом подвергается разным дистрофическим изменениям [5, 6]. Кроме того, патология ЖКТ занимает одно из первых мест в структуре соматической заболеваемости людей разного возраста в России и во всем мире [1]. Наиболее распространенными заболеваниями ЖКТ являются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Имея склонность к частым рецидивам, вовлекая в патологический процесс другие органы системы пищеварения, приводя к осложнениям, угрожающим жизни больных, эти заболевания часто становятся причиной нетрудоспособности [3, 9, 11]. В связи с этим, изучение молекулярных механизмов патологии ЖКТ у лиц старших возрастных групп является актуальной задачей современной практической и фундаментальной геронтологии.

Важнейшим маркером старения и снижения функциональной активности клеток диффузной нейроиммуноэндокринной системы является мелатонин [2, 10]. Установлено, что количественная плотность колоноцитов, иммунопозитивных к мелатонину, является одним из дополнительных мар-

керов в дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита. Кроме того, мелатонин оказывает протекторное действие на слизистую оболочку кишечника, снижая продукцию индуцибельной NO-синтазы [12].

В связи с этим, целью исследования явилась оценка гистологического строения и мелатонинпродуцирующей функции кишечного эпителия у людей разного возраста в норме и при патологии.

### Материалы и методы

Исследование слизистой оболочки кишечника было проведено у людей молодого (25–35 лет) и пожилого (60–74 года) возраста в трех подгруппах: 1-я — контрольная (без патологии ЖКТ), 2-я — пациенты с ЯК и 3-я — пациенты с БК.

Кусочки кишечника объемом 1 см<sup>3</sup> фиксировали в формалине и обезвоживали, а затем заключали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм помещали на предметные стекла и для гистологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином.

Для проведения иммуногистохимической реакции с антителами к маркеру мелатонина (все реагенты от Novocastra, 1:30) использовали стандартный одноэтапный протокол с высокотемпературной демаскировкой антигена в цитратном буфере (pH=6,0). В качестве вторичных антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышиные иммуноглобулины (Dako). Для визуализации реакции применяли комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой хрена, затем для проявления использовали диаминобензидин (ABC-kit, Dako).

Морфометрическое исследование проводили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на

базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест—Морфология 5.2». В каждом случае анализировали пять полей зрения при ув. 400. Площадь экспрессии мелатонина рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии мелатонина измеряли в усл. ед.

### Результаты и обсуждение

У пациентов контрольной группы в слизистой оболочке интактной сигмовидной и прямой кишки крипты располагались упорядоченно, эпителий кишечника был представлен обычным соотношением каемчатых или бескаемчатых призматических энтероцитов, бокаловидных клеток и отдельных эндокринных клеток (апудоцитов). В сигмовидной кишке каемчатые призматические энтероциты были наиболее многочисленными и составляли около 90% от общего числа клеток в популяции данного отдела кишечника. Среди каемчатых энтероцитов располагались бокаловидные клетки, в цитоплазме которой обнаруживалось большое количество муцина — основного компонента кишечной слизи. Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток в молодом возрасте была достоверно выше по сравнению с пожилыми людьми (рис. 1, а; 2, а), однако оптическая плот-

ность экспрессии мелатонина в эпителиоцитах кишечника у молодых и пожилых людей не различалась (см. рис. 1, а).

У пациентов 2-й группы ЖК диагностировали на основании результатов эндоскопического исследования (ректороманоскопии, колоноскопии) и данных гистологического исследования биопсийного материала из пораженных участков толстой и прямой кишки. Как в молодом, так и в пожилом возрасте, ЖК проявлялся сходными патологическими изменениями. ЖК характеризовался геморрагически-гнойным воспалительным процессом разной степени выраженности. При благоприятном течении болезни отмечали утолщение слизистой оболочки с многочисленными геморрагиями, эрозиями и мелкими изъязвлениями, в то время как при тяжелых процессах наблюдали гипоплазию слизистой оболочки, вплоть до полной аплазии.

В эпителии обнаруживали дистрофические изменения разной степени выраженности, часто встречались язвы, размеры и глубина которых зависели от распространенности некробиотического процесса. Границы между эпителиоцитами не всегда четко контурировались. Отмечали отек собственного слоя слизистой оболочки, которая была обильно инфильтрирована лимфоцитами, эозинофильными лейкоцитами и плазматическими клетками, гиперплазию бокаловидных клеток с гипер-

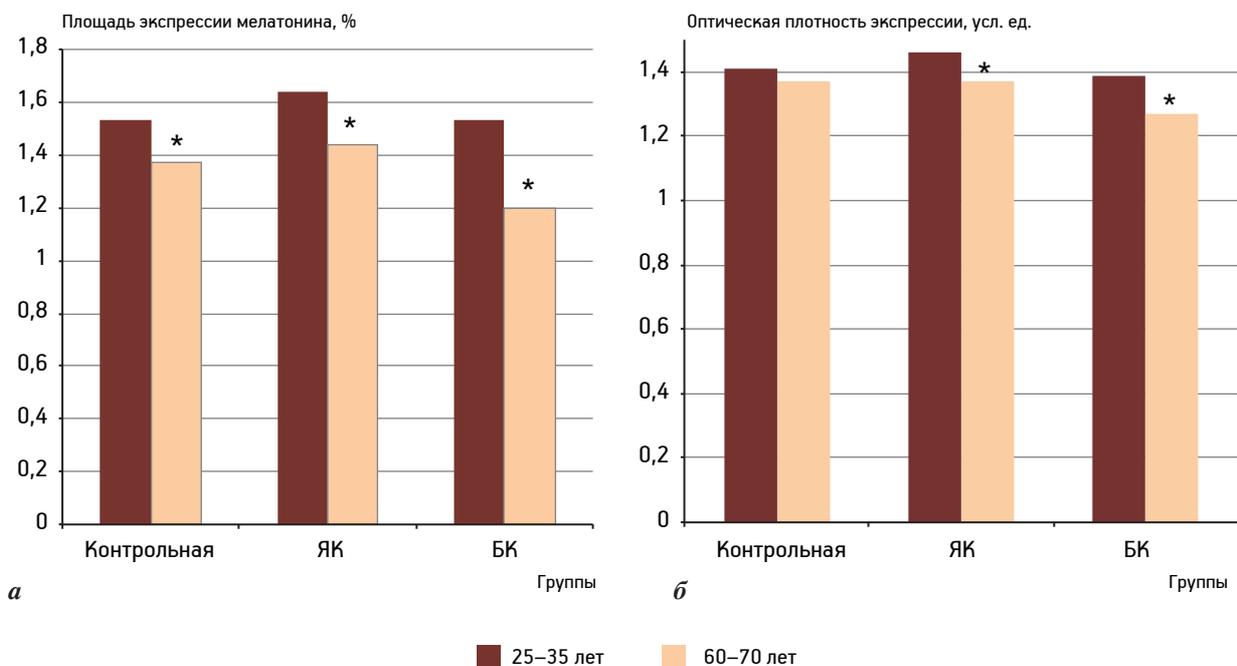


Рис. 1. Экспрессия мелатонина в слизистой оболочке кишечника у лиц различного возраста в норме (контрольная группа), при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК): а — площадь экспрессии, б — оптическая плотность экспрессии.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем у молодых людей (25–35 лет)

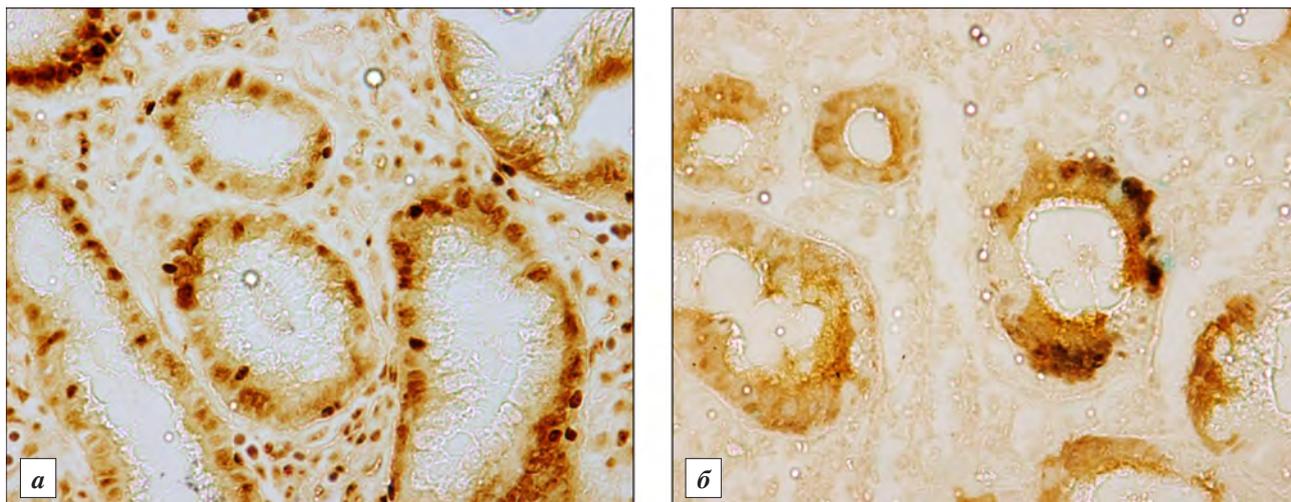


Рис. 2. Экспрессия мелатонина в слизистой оболочке кишечника у лиц разного возраста в норме:  
а — молодые люди (25–35 лет); б — пожилые люди (60–70 лет)

секрецией слизи, которая выражалась в большом количестве слизистых вакуолей в цитоплазме бокаловидных клеток. Площадь и оптическая плотность экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток у лиц молодого возраста была достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у пожилых людей (см. рис. 1, а, б).

У пациентов 3-й группы, страдающих БК, признаки воспалительного процесса обнаруживали во всех слоях стенки кишки, но, в отличие от ЯК, в слизистой оболочке они были менее выражены. Эпителиоциты были уплощены, иногда отмечали аплазированные участки слизистой оболочки (в зоне язв щелевидной формы, поверхность которых была покрыта фибрином). В воспалительном инфильтрате преобладали лимфоциты, скопления которых формировали гранулематозные саркоидоподобные образования, но без гигантских клеток Пирогова—Ланганса. Такие гранулемы выявлялись преимущественно в периваскулярной и периневральной соединительной ткани во всех слоях кишечной стенки. Площадь и оптическая плотность экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток в группе молодых людей была выше по сравнению с пожилыми пациентами (см. рис. 1, а, б).

### Закключение

Гистологическая картина язвенного колита и болезни Крона не зависела от возраста пациентов и характеризовалась выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями слизистой оболочки кишечника. При этих заболеваниях отмечалось развитие воспалительной реакции, которая в пер-

вом случае была более выражена в слизистой оболочке, а во втором — во всех слоях стенки кишки.

Полученные данные показали, что в молодом возрасте синтез мелатонина эпителиоцитами кишечника как в норме, так и при патологии достоверно выше по сравнению с лицами пожилого возраста, что свидетельствует об угасании эндокринной функции ЖКТ с возрастом и подтверждает данные других исследователей [8]. Кроме того, установлено, что при язвенном колите и болезни Крона в молодом возрасте наблюдается компенсаторное повышение секреции мелатонина, тогда как у пожилых людей эта компенсаторная реакция отсутствует.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что язвенный колит и болезнь Крона характеризуются выраженными патологическими изменениями слизистой оболочки кишечника у людей молодого и пожилого возраста, а мелатонин является информативным маркером для оценки возрастных и патологических изменений слизистой оболочки кишечника.

### Литература

1. Ковальчук В. К., Иванова И. Л. Эколого-эпидемиологические особенности распространения соматической патологии желудочно-кишечного тракта в Приморском крае // Тихоокеан. мед. журн. 2008. С. 37–42.
2. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008.
3. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Соломатина Т. М. Патология APUD-системы органов пищеварения // Сов. мед. 1983. № 7. С. 58–64.
4. Трофимов А. В. Функциональная морфология старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 401–408.
5. Трофимов А. В., Одинцова Е. А., Кветной И. М. и др. Возрастные ультраструктурные пострадиационные изме-

нения эндокринных клеток кишечника // Бюл. exper. биол. 2001. Т. 132. № 11. С. 576–585.

6. Трофимов А. В., Севостьянова Н. Н., Линькова Н. С. и др. Нейроэндокринный и пролиферативный потенциал клеток кишечника человека при старении // Бюл. exper. биол. 2010. Т. 150. № 12. С. 682–685.

7. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.

8. Fite A., Macfarlane S., Furrie E. et al. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to age, disease severity and duration // J. clin. Microbiol. 2012. P. 1254–1259.

9. Fornaro R., Frascio M., Denegri A. et al. Chron's disease and cancer // Ann. Ital. Chir. 2009. Vol. 80. № 2. P. 119–125.

10. Kozlova I. V., Osadchuk M. A., Kvetnoi I. M., Popuchiev V. V. Apudocytes and mast cells in chronic inflammation of colon: clinicomorphological correlations // Ter. Arkh. 2000. Vol. 72. № 2. P. 32–35.

11. Leiszter K., Galamb O., Sipos F. et al. Age-related microscopic and molecular changes of the human colon, and their role in the development of colorectal cancer in elderly people // Orv. Hetil. 2010. Vol. 151. № 22. P. 885–892.

12. Storr M., Koppitz P., Sibaev A. et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro // J. Pineal Res. 2002. Vol. 33. № 2. P. 101–108.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 442–445

*N. N. Sevostianova*

**MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF INTESTINE EPITHELIOCYTES AT HEALTH AND DISEASES  
IN HUMANS OF VARIOUS AGES**

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

e-mail: ibg@gerontology.ru

The structure of normal and pathological intestine epithelium and its endocrine function in young and old age were investigated. Melatonin expression of epitheliocytes decreased in elderly people as compared to young people at normal and pathological station. The results demonstrate the main role of melatonin in the mechanisms of aging and development of gastrointestinal pathology.

**Key words:** *intestine epitheliocytes, melatonin, pathology, aging*

Р. В. Козовый<sup>1</sup>, С. В. Подольская<sup>2</sup>, Н. Г. Горовенко<sup>2</sup>

## ЧАСТОТА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ *GSTT1* И *GSTM1* У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ ПРИКАРПАТЬЯ

<sup>1</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина, 76018 Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; e-mail: ruslan\_kozoviy@ukr.net; <sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, Украина, 04112 Киев, ул. Дорогожицкая, 9; e-mail: medgen2010@ukr.net

Проведено молекулярно-генетическое исследование генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у 166 долгожителей и 169 человек контрольной группы из Ивано-Франковской области. Установлено, что частота функционально неактивного аллеля гена *GSTT1* у всех долгожителей Прикарпатья составила 24,70%, в контрольной группе — 20,12%. Частота функционально неактивного аллеля гена *GSTM1* у всех долгожителей Ивано-Франковской области составила 46,99%, в контрольной группе — 54,44%. Места проживания лиц, включенных в исследование, по экологической ситуации были разделены на зоны экологического комфорта, умеренного экологического давления и экологически неблагоприятную. С помощью анализа сочетания полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансферазы (*GST*) обнаружено, что у лиц, длительно проживающих в неблагоприятной экологической зоне, сочетание аллельных вариантов *GSTM1* «+» / *GSTT1* «+» встречалось чаще у долгожителей, чем в контрольной группе, соответственно, 54,55 и 35,09%, ( $\chi^2=4,29$ ;  $OR=2,22$  (1,04–4,75)); сочетание аллельных вариантов *GSTM1* «–» / *GSTT1* «+» встречалось достоверно чаще в контрольной группе, чем у долгожителей, соответственно, 21, 82 и 43, 86% ( $\chi^2=6,15$ ;  $OR=0,36$  (0,16–0,82)). Установлена достоверная разница между частотами сочетаний аллельных вариантов *GSTM1* «+»/*GSTT1* «+», *GSTM1* «+»/*GSTT1* «–», *GSTM1* «–»/*GSTT1* «+», *GSTM1* «–»/*GSTT1* «–» у долгожителей Прикарпатья, проживающих в зоне комфорта и в экологически неблагоприятной зоне:  $\chi^2=6,44$ ;  $OR=0,36$  (0,16–0,80),  $\chi^2=4,86$ ;  $OR=4,89$  (1,28–18,72),  $\chi^2=5,89$ ;  $OR=2,82$  (1,20–6,58),  $\chi^2=3,90$ ;  $OR=0,19$  (0,16–6,58), соответственно.

**Ключевые слова:** полиморфные варианты генов, *GSTM1*, *GSTT1*, долгожители

Известно, что развитие патологических состояний зависит от индивидуальных наследственных особенностей, определяющих различную чувствительность и реакцию людей к воздействию одних и тех же экзогенных факторов. В ответе организма конкретного человека на воздействие окружающей

среды ведущее место принадлежит системе детоксикации ксенобиотиков. Поэтому для определения индивидуального риска развития патологических процессов актуальным и необходимым в условиях современной антропогенной нагрузки становится изучение индивидуальных особенностей функционирования систем детоксикации организма [4, 6]. Процесс биотрансформации, который включает ферментативное превращение инородных включений или ксенобиотиков, делится на три фазы. Первая фаза активации ксенобиотиков или метаболической трансформации заключается в присоединении к ним модифицирующих функциональных групп ( $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_3$ ). При этом происходят реакции окисления, восстановления и гидролиза, в результате которых образуются промежуточные метаболиты. Этот процесс катализируется микросомальной ферментативной системой цитохрома  $P_{450}$  (семейство ферментов цитохромов) и некоторыми другими ферментами классов оксидаз, редуктаз, гидролаз и дегидрогеназ. В процессе второй фазы биотрансформации — нейтрализации — промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами, которые усиливают гидрофильную природу этих соединений, тем самым способствуют их выведению из организма. То есть, вторая фаза заключается в конъюгации высокомолекулярных гидрофильных веществ с разными субстратами, в результате чего они превращаются в гидрофильные конъюгаты, способные к экспрессии с желчью. Третья фаза заключается в эвакуации или выведении водорастворимых нетоксичных веществ из организма. Для этого есть специальные переносчики образованных соединений —  $P$ -гликопротеины, которые способствуют экскреции ксенобиотиков в желчь или кровь. Большое число исследований посвящено изучению ферментов, задействованных во второй фазе детоксикации ксенобиотиков, в

частности *N*-ацетил- и глутатион-*S*-трансферазам [13, 16, 19]. Мультигенное семейство глутатион-*S*-трансфераз (*GST*) детоксицирует разные алифатические, ароматические и гетероциклические соединения путем их конъюгации с глутатионом. Цитозольные *GST* разделяют на семь классов:  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\omega$ ,  $\pi$ ,  $\sigma$ ,  $\theta$ ,  $\zeta$ . Найдено большое число полиморфных вариантов генов *GST*. Описано несколько делеционных полиморфизмов генов глутатион-*S*-трансферазы  $\mu$  (*GSTM1*) и  $\theta$  (*GSTT1*), которые обуславливают отсутствие функциональной активности ферментов. Считается, что носители таких делеций в гомозиготном состоянии имеют предрасположенность к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Рассматривается вопрос о роли ряда генов, в том числе полиморфных вариантов генов системы детоксикации, в развитии старения [5, 7, 8, 12, 14, 16, 18]. С учетом старения населения на планете увеличивается интерес к изучению первичных механизмов старения организма, популяции и факторов, ответственных за продолжительность жизни. Поэтому приоритетными являются работы, которые отражают определенные закономерности взаимосвязи эндо- и экзогенных факторов и продолжительности жизни, молекулярно-генетических механизмов, что, в свою очередь, дает возможность прогнозировать и стимулировать активное долголетие.

Цель работы — изучение взаимосвязи частоты полиморфных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* и продолжительности жизни в популяции долгожителей Прикарпатья, проживающих в разных экологических зонах.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 166 долгожителей. Полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* определяли методом мультиплексной ПЦР с детекцией в 1,5 % агарозном геле. Последовательности праймеров для обнаружения полиморфных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* и условия амплификации применяли согласно протоколу [10]. Полученные результаты сравнивали с таковыми в контрольной группе, которая состояла из 169 лиц различного возраста, которые по клинико-генеалогическим данным не имели долгожителей в родословных и проживали в таких же экологических условиях, как основная группа.

По условиям проживания испытуемые были разделены на три группы (табл. 1).

Распределение лиц основной и контрольной групп по экологическим условиям проживания

Экологическая зона	Число долгожителей	Контрольная группа
Экологического комфорта (зона 1)	50	35
Умеренного экологического давления (зона 2)	61	77
Экологически неблагоприятная (зона 3)	55	57

Деление на экологические зоны осуществлено на основе экологического паспорта области и данных исследований экологического состояния Украины [9].

Для статистического анализа полученных данных использовали метод  $\chi^2$  (программа Statistica 10.0) и соотношение шансов (odds ratio, OR).

### Результаты и обсуждение

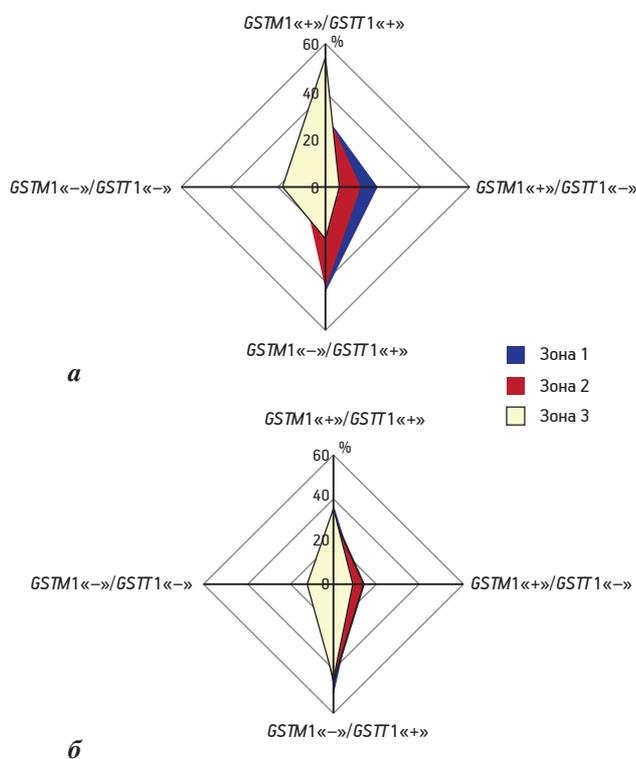
В результате анализа полученных данных установлено, что частота функционально неактивного аллеля гена *GSTT1* у всех долгожителей Ивано-Франковской области составила 24,70 %, в контрольной группе — 20,12 %, частота функционально неактивного аллеля гена *GSTM1* у всех долгожителей Ивано-Франковской области составила 46,99 %, в контрольной группе — 54,44 %, хотя различия не были достоверными (табл. 2). Частоты соединений генотипов *GSTM1*«+»/*GSTT1*«+», *GSTM1*«+»/*GSTT1*«-», *GSTM1*«-»/*GSTT1*«+», *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-» в группе долгожителей и в контрольной группе также достоверно не отличались (см. табл. 2).

Рядом авторов уже проводился анализ ассоциаций полиморфных вариантов различных групп генов, в том числе и генов системы детоксикации ксенобиотиков, с продолжительностью жизни. В исследовании В. Pesch и соавт. был проведен анализ полиморфизма генов цитохромов *P450 CYP1A1*, *CYP1B1* и *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* у 205 немцев 80 лет и старше и их 294 соотечественников в возрасте менее 80 лет. Показано, что наиболее выраженная ассоциация долголетия с геном *GSTT1* — делеция в гене этого фермента встречалась у 14 % пожилых и у 21 % человек контрольной выборки [18].

По характеру экологической ситуации места жительства, включенные в исследование, были разделены на зоны: экологического комфорта (зона 1), умеренного экологического давления (зона 2), эко-

Распределение частот генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* у долгожителей Прикарпатья и в контрольной группе

Ген	Генотип	Долгожители Прикарпатья, n=166		Контрольная группа, n=169		$\chi^2$	OR	95% CI	p
		абс. число	%	абс. число	%				
<i>GSTM1</i>	<i>GSTM1</i> «-»	78	46,99	92	54,44	1,86	0,74	0,48–1,14	>0,05
	<i>GSTM1</i> «+»	88	53,01	77	45,56	1,86	1,35	0,88–2,07	>0,05
<i>GSTT1</i>	<i>GSTT1</i> «-»	41	24,70	34	20,12	1,01	1,30	0,78–2,08	>0,05
	<i>GSTT1</i> «+»	125	75,30	135	79,88	1,01	0,74	0,46–1,29	>0,05
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «+»		65	39,16	57	33,72	1,07	1,26	0,81–1,98	>0,05
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «-»		23	13,86	20	11,84	0,31	1,20	0,63–2,28	>0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «+»		60	36,14	78	46,16	3,46	0,66	0,43–1,02	>0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «-»		18	10,84	14	8,28	0,63	1,35	0,65–2,80	>0,05



Распределение частот сочетаний генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* у долгожителей (а) Прикарпатья и у лиц контрольной группы (б), проживающих в разных экологических зонах

логически неблагоприятную (зона 3). Исследованы частоты аллельных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, а также частоты генотипов *GSTM1*«+»/*GSTT1*«+», *GSTM1*«+»/*GSTT1*«-», *GSTM1*«-»/*GSTT1*«+», *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-». При анализе сочетаний генотипов генов ферментов *GST* обнаружено, что у лиц, длительно проживающих в экологически неблагоприятной зоне, сочетание аллельных вариантов *GSTM1*«+»/*GSTT1*«+» встречалось достоверно чаще у долгожителей, чем

в контрольной группе — 54,55 и 35,09%, соответственно, ( $\chi^2=4,29$ ; OR=2,22 (1,04–4,75)); сочетание аллельных вариантов *GSTM1*«-»/*GSTT1*«+» встречалось достоверно чаще в контрольной группе, чем у долгожителей — 21,82 и 43,86%, соответственно ( $\chi^2=6,15$ ; OR=0,36 (0,16–0,82)), рисунок. Других достоверных различий выявлено не было.

При сравнении частот сочетаний аллельных вариантов *GSTM1*/*GSTT1* между группами долгожителей, проживающих в разных экологических условиях, была обнаружена достоверная разница между частотами сочетаний аллельных вариантов *GSTM1*«+»/*GSTT1*«+», *GSTM1*«+»/*GSTT1*«-», *GSTM1*«-»/*GSTT1*«+», *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-» у долгожителей Прикарпатья, проживающих в зоне комфорта и зоне экологически неблагоприятной. Комбинация аллельных вариантов *GSTM1*«+»/*GSTT1*«+» была обнаружена в 30% случаев у долгожителей Прикарпатья, которые длительное время проживали в зоне экологического комфорта, и в 54,55% случаев у долгожителей, проживающих в зоне экологически неблагоприятной ( $\chi^2=6,44$ ; OR=0,36 (0,16–0,80)). Частота комбинаций аллельных вариантов *GSTM1*«+»/*GSTT1*«-» и *GSTM1*«-»/*GSTT1*«+» достоверно чаще встречалась у долгожителей, которые длительное время проживали в зоне экологического комфорта, —  $\chi^2=4,86$ ; OR=4,89 (1,28–18,72), 44,00 и 21,82%,  $\chi^2=5,89$ ; OR=2,82 (1,20–6,58), соответственно. Частота сочетаний аллельных вариантов *GSTM1*«-»/*GSTT1*«-» достоверно чаще встречалась у долгожителей Прикарпатья в зоне экологически неблагоприятной, чем в зоне экологически комфортной, — 18,18 и 4,00%, соответственно ( $\chi^2=3,90$ ; OR=0,19 (0,16–6,58), табл. 3, 4.

Таблица 3

Распределение частот сочетаний генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* у долгожителей Прикарпатья, проживающих в зоне комфорта и в зоне умеренной экологической нагрузки

Сочетание генотипов	Зона комфорта, n=50		Зона умеренной экологической нагрузки, n=61		$\chi^2$	OR	95 % CI	p
	абс. число	%	абс. число	%				
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «+»	15	30,00	20	32,79	0,10	0,88	0,39–1,97	>0,05
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «-»	11	22,00	9	14,75	0,98	1,63	0,62–4,32	>0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «+»	22	44,00	26	42,62	0,02	1,06	0,50–2,25	>0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «-»	2	4,00	6	9,84	0,66	0,38	0,07–1,98	>0,05

Таблица 4

Распределение частот сочетаний генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* у долгожителей Прикарпатья, проживающих в зоне комфорта и в зоне экологического неблагополучия

Сочетание генотипов	Зона комфорта, n=50		Зона экологически неблагоприятная, n=55		$\chi^2$	OR	95 % CI	p
	абс. число	%	абс. число	%				
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «+»	15	30,00	30	54,55	6,44	0,36	0,16–0,80	<0,05
<i>GSTM1</i> «+»/ <i>GSTT1</i> «-»	11	22,00	3	5,45	4,86	4,89	1,28–18,72	<0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «+»	22	44,00	12	21,82	5,89	2,82	1,20–6,58	<0,05
<i>GSTM1</i> «-»/ <i>GSTT1</i> «-»	2	4,00	10	18,18	3,90	0,19	0,04–0,90	<0,05

В ряде исследований проанализирована роль молекулярных маркеров, ассоциированных со скоростью развития процессов старения [1–3, 5, 11, 15, 17, 19, 20]. В частности, вместо теории оксидативного стресса предлагается более универсальная «зеленая теория старения». Согласно последней, старение рассматривается как результат макромолекулярных нарушений, вызванных действием разных эндогенных и экзогенных веществ и токсичных продуктов метаболизма, включая влияние и оксидативного стресса, и свободных радикалов, а продолжительность жизни определяется скоростью, с которой токсичные вещества удаляются из организма, и эффективностью исправления повреждений.

### Выводы

Частота функционально неактивного аллеля гена *GSTT1* у всех долгожителей Ивано-Франковской области составила 24,70 %, в контрольной группе — 20,12 %. Частота функционально неактивного аллеля гена *GSTM1* у всех долгожителей Ивано-Франковской области составила 46,99 %, в контрольной группе, — 54,44 %. Различия не были достоверными.

У лиц, длительно проживающих в экологически неблагоприятной зоне, частота соотношения аллельных вариантов *GSTM1*«+»/ *GSTT1*«+»

встречалась достоверно чаще у долгожителей, чем в контрольной группе — 54,55 и 35,09 %, соответственно.

Соотношение аллельных вариантов *GSTM1*«-»/ *GSTT1*«-» встречалось достоверно чаще в контрольной группе, чем у долгожителей, — 21,82 и 43,86 %, соответственно.

Выявлена достоверная разница между частотами аллельных вариантов *GSTM1*«+»/ *GSTT1*«+», *GSTM1*«+»/ *GSTT1*«-», *GSTM1*«-»/ *GSTT1*«+», *GSTM1*«-»/ *GSTT1*«-» у долгожителей Прикарпатья, проживающих в зоне комфорта и экологически неблагоприятной зоне. Сочетание аллельных вариантов *GSTM1*«+»/ *GSTT1*«+» и *GSTM1*«-»/ *GSTT1*«-» достоверно чаще было установлено у долгожителей, которые длительное время проживали в экологически неблагоприятной зоне.

Сочетание аллельных вариантов *GSTM1*«+»/ *GSTT1*«-» и *GSTM1*«-»/ *GSTT1*«+» достоверно чаще было установлено у долгожителей, которые длительное время проживали в зоне экологического комфорта.

Полученные результаты позволяют провести сравнительный анализ не только с экологическими, но и с другими условиями проживания, что дополнит научные данные о механизмах старения.

## Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Баранов В. С., Глотов О. С., Баранова Е. В. Геномика старения и предиктивная медицина // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 329–338.
3. Баранов В. С., Иващенко Т. Э., Баранова Е. В. Тестирование генов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакториальных болезней // Журн. акуш. и жен. болезней. 2003. Т. III. Вып. 2. С. 11–16.
4. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под общ. ред. В. С. Баранова. СПб., 2009.
5. Глотов О. С., Баранов В. С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие // Мед. генетика. 2007. Т. 6. № 4 (58). С. 17–29.
6. Горovenko Н. Г., Подольська С. В., Чернюк Н. В. Роль поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* у прогнозуванні перебігу та формуванні схильності до ХОЗЛ // Україн. пульмонол. журн. 2009. № 4. С. 45–49.
7. Григорьева И. А., Никитина В. А., Косякова Н. В. и др. Частота полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *GSTT1*, *GSTM1* у жителей города Москвы // Мед. генетика. 2007. Т. 6. № 3. С. 38–43.
8. Сметюк О. О., Чеснокова М. М., Бажора Ю. І. Вікові особливості поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз *M1* і *T1* у мешканців Одеської області // Досягнення біології та медицини. 2009. № 2. С. 65–67.
9. Экологический паспорт Ивано-Франковской области (<http://www.menr.gov.ua/content/article/5982>).
10. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J. et al. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms // Anal. Biochem. 1996. Vol. 236. P. 184–186.
11. Bolt H. M., Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione s-transferases *GSTT1* and *GSTM1* in pharmacology and toxicology // Curr. Drug Metab. 2006. Vol. 7. P. 613–628.
12. Chung W. H., Dao R. L., Chen L. K. et al. The role of genetic variants in human longevity // Aging Res Rev. 2010. Suppl. 1. P. 67–78.
13. Christiansen L., Brasch-Andersen C., Bathum L. et al. A longitudinal study of the effect of *GSTT1* and *GSTM1* gene copy number on survival // Mech. Aging Dev. 2006. Vol. 127. № 7. P. 597–599.
14. Fonseca R. R., Johnson W. E., O'Brien S. J. et al. Molecular evolution and the role of oxidative stress in the expansion and functional diversification of cytosolic glutathione transferases // BMC Evolutionary Biol. 2010 Vol. 10. P. 281.
15. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // Cancer Epidem. Biomarkers Prevention. 2001. Vol. 10. P. 1239–1248.
16. Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R. Glutathione transferases // Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 2005. Vol. 45. P. 51–88.
17. Ketelslegers H. B., Godschalk R. W., Gottschalk R. W. et al. Prevalence of at-risk genotypes for genotoxic effects decreases with age in a randomly selected population in Flanders: a cross sectional study // Environm. Hlth. 2011. Vol. 10. P. 85.
18. Pesch B., Dusing R., Rabstein S. et al. Polymorphic metabolic susceptibility genes and longevity: a study in octogenarians // Toxicol. Lett. 2004. Vol. 151. P. 283–290.
19. Taioli E., Mari D., Franceschi C. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in healthy nonagenarians and centenarians: difference at *GSTT1* locus // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. Vol. 280. P. 1389–1392.
20. Yamamura K., Hirose N., Arai Y. Contribution of glutathione S-transferase *M1* to longevity // J. Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. P. 338–339.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 446–450

R. V. Kozovyi<sup>1</sup>, S. V. Podolska<sup>2</sup>, N. H. Horovenko<sup>2</sup>

### FREQUENCY OF GENE POLYMORPHIC VARIANTS (PHASE II) OF BIOTRANSFORMATION OF *GSTT1* AND *GSTM1* XENOBIOTICS AMONG LONG-LIVERS (PRECARPATHIAN REGION)

<sup>1</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 ul. Galitska, 2 Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine; e-mail: ruslan\_kozoviy@ukr.net; <sup>2</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 9 ul. Dorohozhytska, Kiev 04112, Ukraine; e-mail: medgen2010@ukr.net

The molecular genetic study of genes (Phase II) of biotransformation of xenobiotics in 166 long livers and in 169 persons of the control group living in Ivano-Frankovsk region has been done. It was found that the frequency of functionally inactive allele of *GSTT1* gene in all long livers (Ivano-Frankovsk region) reached to 24,70 and in control group — 20,12%. The frequency of functionally inactive allele of *GSTM1* gene in all long livers (Ivano-Frankovsk region) reached to 46,99 and in control group — 54,44%. The accommodations, in which persons under study lived, were divided into zones (the environmental factor was taken into account): environment level, moderate environmental pressures, ecology. Analysis of the combination of polymorphic variants of glutathione-S-transferase genes found that people who continued living in the zone of bad ecology, the combination of allelic *GSTM1* «+» / *GSTT1* «+» variants was significantly higher in long livers compared to the control group — 54,55 and 35,09% respectively ( $\chi^2=4,29$ ;  $OR=2,22$  (1,04–4,75)); the combination of allelic *GSTM1* «–» / *GSTT1* «+» variants was significantly higher in the control group, compared to long livers — 21,82 and 43,86%, respectively ( $\chi^2=6,15$ ;  $OR=0,36$  (0,16–0,82)). The significant difference between the frequencies of combinations of allelic *GSTM1* «+» / *GSTT1* «+», *GSTM1* «+» / *GSTT1* «–», *GSTM1* «–» / *GSTT1* «+», *GSTM1* «–» / *GSTT1* «–» variants in long livers (Carpathian region) living in positive ecological zone and in bad ecological one —  $\chi^2=6,44$ ;  $OR=0,36$  (0,16–0,80),  $\chi^2=4,86$ ;  $OR=4,89$  (1,28–18,72),  $\chi^2=5,89$ ;  $OR=2,82$  (1,20–6,58),  $\chi^2=3,90$ ;  $OR=0,19$  (0,16–6,58) respectively, was found.

**Key words:** gene polymorphic variants, *GSTM1*, *GSTT1*, long livers

О. В. Артемьева, И. В. Костомарова, Л. Д. Серова

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

Филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова  
«Научно-клинический центр геронтологии», 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: hla2222@yandex.ru

У долгожителей Московского региона проанализирована распространенность полиморфных вариантов генов *LPL*, *СЕТР*, *АРОЕ*, *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *РАI-1*, *MTHFR*, *MTRR*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, ассоциированных с предрасположенностью к возрастной патологии. Показано, что для долгожителя Московского региона характерно благоприятное течение сердечно-сосудистой патологии на фоне определенных генетических характеристик. В группе генов липидного обмена — это генотип *H-H* гена *LPL*, аллель  $\epsilon 2$  гена *АРОЕ*; в группе генов фолатного цикла — это генотип *СС* гена *MTHFR* (*677C>T*); в группе генов системы свертывания крови — генотипы *ТС* гена *ITGB3* и *GA* гена *FGB*; в группе генов главного комплекса гистосовместимости — *HLA-DRB1\*11*.

**Ключевые слова:** долгожительство, возрастасоциированные заболевания, полиморфизм генов, система *HLA*, сердечно-сосудистая патология

В настоящее время наблюдается стремительное старение общества, доля пожилых людей увеличивается во всем мире. Продолжительность жизни можно рассматривать как многофакторный комплекс, включающий генетические факторы и факторы внешней среды. Учёные предполагают, что выживаемость в пределах 85 лет зависит от генов на 25–30 % [7]. Но в случае с людьми более старшего возраста вклад генетической предрасположенности к долголетию возрастает. Возможно, чем старше становится человек, тем больше адапционный резерв организма, и до старческого возраста доживают только те, кто были генетически «запрограммированы» на долголетие и/или имеют «специфические гены» [22]. Эти «специфические гены», возможно, модулируют восприимчивость к заболеваниям и их течение [21].

Одним из подходов к оценке генетической предрасположенности к долголетию является исследование ассоциаций функциональных вариантов генов, связанных с хроническими заболеваниями пожилого возраста, и изучение этих генов у долгожителей. Долгожители представляют боль-

шой интерес для изучения генетики долголетия и устойчивости к возрастзависимым заболеваниям, поскольку можно предполагать, что в их геноме содержатся протективные аллели генов возрастзависимых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смертности в России. Первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 48,1% [4]. В связи с этим, актуальным является изучение связи полиморфизма генов липидного метаболизма, метаболизма фолатов, фибринолитической системы крови, вовлеченных в патогенез ИБС и, возможно, связанных с долголетием.

С возрастом иммунная система претерпевает структурные и функциональные изменения, которые затрагивают как систему врожденного, так и систему приобретенного иммунитета [15]. Показано, что при старении происходит повышение уровня воспалительных медиаторов (провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и других) и развитие хронического иммунного воспаления, лежащего в основе возрастной патологии, — атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, нейродегенеративных заболеваний, остеопороза, саркопении, опухолевых процессов и других [9, 10]. Иммуновоспалительный ответ генетически детерминирован. В качестве генетических факторов, определяющих развитие иммуновоспалительного ответа, рассматривают гены врожденного иммунитета (гены *Toll*-подобных рецепторов, гены *NK*-рецепторов, *MBL2*-гены) и гены приобретенного иммунитета (гены *HLA* класса II, гены про- и противовоспалительных цитокинов) [18]. Таким образом, полиморфные *HLA*-гены, модулирующие уровень индивидуального иммунного ответа, могут участвовать в патогенезе заболеваний, ассоциированных с возрастом, и рассматриваться как генетические факторы долголетия.

Целью исследования явилось изучение связи некоторых клинико-биохимических и молекулярно-генетических показателей с долголетием.

### Материалы и методы

В исследование были включены 763 пациента клиники НКЦ геронтологии, из них 177 долгожителей (средний возраст 91,8 года), 205 пациентов старческого (средний возраст 82,3 года), 262 больных пожилого (средний возраст 72,4 года) и 119 пациентов среднего возраста (средний возраст 50,2 года). Все обследованные являлись жителями Москвы и Московской области и относились к восточноевропейской популяции.

Клинико-лабораторные показатели были исследованы у всех пациентов, генетическое типирование проведено для двух групп пациентов — пожилого возраста и долгожителей.

Был изучен полиморфизм генов липидного обмена: липопротеинлипазы (*LPL*, *HindIII* полиморфизм), белка-переносчика эфиров холестерина (*CEP*, *TaqIB* полиморфизм), аполипопротеина E (*APOE*, *HhaI* полиморфизм); генов свертывающей системы крови — протромбина (*F2*), факторов *F5*, *F7*, *F13*,  $\beta$ -фибриногена (*FGB*), тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2*), тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*), антагониста тканевого активатора плазминогена (*PAI-1*); генов фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), метионинсинтазы редуктазы (*MTRR*); *HLA*-генов класса II — *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*.

Выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых проводили методом фенол-хлороформной экстракции [3]. Генотипирование по полиморфным локусам изучаемых генов проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом или ПЦР в режиме реального времени. Идентифицировали аллели *HLA*-генов *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* методом ПЦР со смесью сиквенс-специфичных праймеров (*PCR-mSSP*). Определяли 13 аллельных вариантов гена *DRB1*, 8 — гена *DQA1* и 12 — гена *DQB1*. В работе были использованы тест-системы ООО «ДНК-технология» (Москва).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v.7.

### Результаты и обсуждение

Во всех группах обследованных пациентов был проведен анализ структуры заболеваемости и рассчитан индекс полиморбидности. Показано увеличение индекса полиморбидности в группах от среднего к старческому возрасту и затем его снижение в группе долгожителей ( $3,2 \pm 0,6$ ;  $4,57 \pm 0,3$ ;  $5,07 \pm 0,5$ ;  $4,35 \pm 0,3$ , соответственно).

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимали первое место в структуре распределения патологий во всех возрастных группах. Встречаемость данных заболеваний нарастала от среднего возраста к старческому возрасту и затем несколько снижалась к возрасту долгожителей (77; 98; 100 и 98,6 %, соответственно).

Ранее нами было отмечено, что особенностью течения кардиоваскулярных заболеваний у долгожителей является благоприятное течение с более поздним развитием осложнений (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) [1].

ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III ФК) в группе пациентов пожилого и старческого возраста встречалась чаще, чем в группе среднего возраста и долгожителей. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был отмечен у 31,2 % лиц пожилого возраста, 25 % лиц старческого возраста и у 28 % долгожителей. Наши данные согласуются с результатами, полученными на когорте долгожителей Западной Сибири [2].

Артериальная гипертензия была выявлена у 90,1 % обследованных пожилого возраста, 87,7 % — старческого возраста и у 63,4 % долгожителей. Недостаточность кровообращения диагностирована у 41,4 % обследованных пожилого возраста, 52,7 % — старческого возраста и у 38,7 % долгожителей. К наиболее характерным осложнениям ИБС у пациентов старших возрастных групп Московского региона можно отнести нарушения ритма и проводимости, которые имели тенденцию к нарастанию с возрастом. У 30,6 % пациентов в группе долгожителей выявлены признаки нарушения ритма (экстрасистолия, мерцательная аритмия) и проводимости (блокады) по сравнению 22,4 и 21,2 % в пожилом и старческом возрасте, соответственно. Подобные результаты были получены при изучении долгожителей Новосибирска [5]. Увеличение частоты нарушений ритма и проводимости можно расценивать как результат возрастного прогрессирования ИБС (атеросклероз, перенесенный ИМ, метаболические нарушения).

У пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей хроническая ишемия головного мозга была диагностирована в 99 %. У долгожителей реже отмечался ишемический инсульт по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста (18,3; 14,8; 6,8 %, соответственно). Сахарный диабет 2-го типа в группе долгожителей встречался достоверно реже ( $p < 0,01$ ), чем в других возрастных группах.

Как следует из представленных данных, до возраста долгожителей доживают лица с неосложненным течением сердечно-сосудистой патологии и меньшим количеством сопутствующих заболеваний. Группа долгожителей отличалась от обследованных групп сравнения по некоторым биохимическим показателям: уровни общего холестерина, триглицеридов, общего белка были снижены, а уровни креатинина и мочевины были повышены по сравнению с группами пациентов другого возраста, однако эти показатели находились в пределах референтных значений (табл. 1).

Выявленный нами более низкий уровень холестерина и триглицеридов крови у долгожителей Московского региона по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста не противоречит ранее проведенному исследованию у долгожителей Москвы, в котором эти показатели у мужчин-

долгожителей были ниже, чем у мужчин 70–79 лет [1].

Таким образом, группа долгожителей отличалась от других возрастных групп благоприятным течением возрастной патологии, что, возможно, детерминировано генетическими факторами. Для оценки вклада генов в долголетие пациентам пожилого возраста и долгожителям было проведено изучение полиморфизма генов, ассоциированных с предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии, а также полиморфизма *HLA*-генов, участвующих в реализации хронического иммунного воспаления как основы возрастной патологии.

В группе долгожителей нами было выявлено достоверное двукратное увеличение частоты встречаемости гомозигот *H–H–* по гену *LPL* и достоверное снижение частоты гомозигот *H+H+* по сравнению с группой больных пожилого возраста (табл. 2). Таким образом, у носителей генотипа *H–H–* в 2 раза выше вероятность достигнуть возраста 90 лет по сравнению с носителями других генотипов гена *LPL*.

Известно, что генотип *H–H–* гена *LPL* ассоциирован с высокой функциональной активностью соответствующего фермента, участвующего в расщеплении липопротеинов крови. Это препятствует развитию дислипидемии и, как следствие,

Таблица 1

Некоторые биохимические показатели у пациентов старших возрастных групп,  $M \pm m$ 

Показатель	Пациенты пожилого возраста	Пациенты старческого возраста	Долгожители
Общий белок, г/л	73,4±0,41	72,8±0,47	68,6±0,57
Холестерин, ммоль/л	5,43±0,08	5,15±0,08	4,59±0,09*, **
Триглицериды, ммоль/л	2,03±0,1	1,68±0,05	1,26±0,05*, **
Мочевина, ммоль/л	5,88±0,15	6,13±0,16	7,06±0,25*
Креатинин, мкмоль/л	89,8±3,32	87,7±2,07	97,1±2,72

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой пациентов пожилого возраста

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой пациентов старческого возраста

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена липопротеинлипазы (*LPL*)

Генотип и аллель	Долгожители, $n=177$		Пожилые, $n=262$		$p$	OR (95% ДИ)
	абс. число	%	абс. число	%		
Генотип <i>H+H+</i>	35	20	105	40	0,0001	0,49 (0,35–0,69)
Генотип <i>H+H–</i>	101	57	128	49	Недостоверно	–
Генотип <i>H–H–</i>	41	23	29	11	0,0009	2,14 (0,35–3,24)
Аллель <i>H+</i>	171	48	338	65	0,0001	0,75 (0,66–0,85)
Аллель <i>H–</i>	183	52	186	35	0,0001	1,5 (1,25–1,70)

обуславливает низкую интенсивность развития и распространенность атеросклеротического повреждения сосудов и, следовательно, благоприятное течение сердечно-сосудистой патологии [16]. Негативное влияние генотипа  $H+H+$  гена  $LPL$  на течение ИБС подтверждается его взаимосвязью с факторами риска сердечно-сосудистой патологии. Показана достоверная ассоциация генотипа  $H+H+$  с гипертриглицеридемией ( $p < 0,0004$ ) и сахарным диабетом 2-го типа ( $p < 0,0003$ ), данные не представлены.

При анализе полиморфизма гена  $APOE$  в группе долгожителей выявлено достоверное трехкратное снижение частоты аллеля  $\epsilon 4$  и, соответственно, трехкратное повышение частоты встречаемости аллеля  $\epsilon 2$  по сравнению с группой больных пожилого возраста. Частотное распределение аллеля  $\epsilon 3$  в двух возрастных группах существенно не различалось (табл. 3).

Известно, что аллель  $\epsilon 2$  гена  $APOE$  ассоциирован с изоформой фермента, обеспечивающего эффективное связывание липопротеинов плазмы крови с рецепторами печеночных клеток, что усиливает клиренс данных липидных факторов,

обуславливает низкий риск сердечно-сосудистой патологии и связан с долголетием [17]. Аллель  $\epsilon 4$  гена  $APOE$  ассоциирован с высоким уровнем  $Lp-PLA(2)$  — маркером сосудистого воспаления [11]. А воспаление, как известно, играет решающую роль в эволюции от эндотелиальной дисфункции до разрыва атеросклеротической бляшки и атеротромбоза.

В группе долгожителей отмечено увеличение частоты встречаемости аллеля  $B2$  гена  $SETP$  по сравнению с группой пожилых пациентов (0,57 против 0,45,  $p < 0,004$ ), табл. 4. Показано, что аллель  $B2$  является атеропротективным [6] и, следовательно, связан с низким риском сердечно-сосудистой патологии.

Аллель  $B1$  гена  $SETP$  ассоциирован с высокой функциональной активностью фермента и низким уровнем ЛПВП (холестерин не переносится из ЛПВП в ЛПНП), что является фактором риска атеросклеротического процесса. Частота генотипа  $B1B1$  у долгожителей Московского региона была в 2 раза ниже, чем у пожилых пациентов (0,15 против 0,32,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов гена аполипопротеина E ( $APOE$ )

Генотип и аллель	Долгожители, $n=177$		Пожилые, $n=262$		$p$	OR (95% ДИ)
	абс. число	%	абс. число	%		
Генотип $E2E2$	4	2	3	1	Недостоверно	–
Генотип $E2E3$	33	19	12	4,5	0,0001	4,1 (2,16–7,70)
Генотип $E2E4$	4	2	5	2	Недостоверно	–
Генотип $E3E3$	118	67	157	60	Недостоверно	–
Генотип $E3E4$	18	10	73	28	0,001	0,37 (0,23–0,59)
Генотип $E4E4$	–	–	12	4,5	0,002	2,9
Аллель $\epsilon 2$	45	13	23	4	0,0001	2,9 (1,76–4,70)
Аллель $\epsilon 3$	287	81	399	76	Недостоверно	–
Аллель $\epsilon 4$	22	6	102	20	0,0001	0,32 (0,21–0,50)

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов гена белка переносчика эфиров холестерина ( $SETP$ )

Генотип и аллель	Долгожители, $n=177$		Пожилые, $n=262$		$p$	OR (95% ДИ)
	абс. число	%	абс. число	%		
Генотип $B1B1$	27	15	84	32	0,0001	0,48 (0,32–0,70)
Генотип $B1B2$	99	56	123	47	Недостоверно	–
Генотип $B2B2$	51	29	55	21	Недостоверно	–
Аллель $B1$	153	48	291	65	0,004	0,78 (0,68–0,90)
Аллель $B2$	201	52	233	35	0,004	1,3 (1,12–1,46)

Таблица 5

## Распределение генотипов генов фолатного цикла, %

Ген	Долгожители			Пожилые			p	RR (95 % ДИ)
	нормальный генотип	гетерозигота	мутантный генотип	нормальный генотип	гетерозигота	мутантный генотип		
<i>MTHFR</i> 677 C>T	71,4	23	5,6	49,2	42,4	8,4	0,0001*	1,45 (1,25–1,68)
<i>MTRR</i> 66 A>G	19	39	42	39,9	37,4	22,7	0,0002** 0,0005* 0,02***	1,83 (1,28–2,62) 2,12 (1,29–3,5) 1,8 (1,35–2,5)

\* При сравнении встречаемости нормальных генотипов

\*\* При сравнении встречаемости гетерозиготных генотипов

\*\*\* При сравнении встречаемости мутантных генотипов

Примечание. Генотип *CC* гена *MTHFR* (полиморфизма 677C>T) ассоциирован с нормальным уровнем гомоцистеина (за счет его реметилирования до метионина и нормальным метилированием ДНК) и низким риском сердечно-сосудистой патологии. Повышение встречаемости мутантного генотипа *GG* гена *MTRR* у долгожителей требует дальнейшего изучения и интерпретации с учетом уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$ .

Таблица 6

## Распределение генотипов генов тромбоцитарного звена гемостаза, %

Ген	Долгожители			Пожилые			p	RR (95 % ДИ)
	нормальный генотип	гетерозигота	мутантный генотип	нормальный генотип	гетерозигота	мутантный генотип		
<i>FGB</i> -455 G>A	45	50,5	4,5	56,6	36,6	6,8	0,05*	1,26 (0,99–1,61)
<i>ITGB3</i> 1565 T>C	48,6	44,6	6,8	68,6	26,2	5,2	0,001** 0,001* 0,002**	1,38 (1,09–1,75) 1,4 (1,1–1,79) 1,7(1,27–2,3)

\* При сравнении встречаемости нормальных генотипов

\*\* При сравнении встречаемости гетерозиготных генотипов

Наши данные сопоставимы с результатами G. Kolovou и соавт. [14]. Однако данные о связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и долголетием неоднозначны. Не показано ассоциации *TaqIB* полиморфизма гена *SETP* с долголетием для испанцев и итальянцев [8], а также китайской популяции [8, 23].

Нами выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости генов фолатного цикла: нормального генотипа *CC* гена *MTHFR* (полиморфизма 677C>T) и мутантного генотипа *GG* гена *MTRR* (табл. 5).

В группе долгожителей не выявлено генотипов риска по генам плазменных факторов гемостаза. Показано увеличение частоты встречаемости гетерозиготных генотипов генов *FGB* и *ITGB3* (табл. 6). Это, возможно, связано с возрастным перераспределением генотипов в сторону гетерозиготности из-за адаптивного преимущества гетерозигот. Отмечено достоверное снижение частоты встречаемости нормального генотипа и тенденция к увеличению встречаемости мутантного геноти-

па гена *ITGB3* у долгожителей, что согласуется с результатами генотипирования долгожителей Западной Сибири [2].

У долгожителей показано достоверное увеличение частоты встречаемости *HLA*-аллеля *DRB1\*11* и достоверное снижение частоты встречаемости *DRB1\*01* (табл. 7).

В группе долгожителей нами выявлено увеличение частоты встречаемости *DQB1\*0301* и снижение частоты встречаемости аллелей *DQB1\*0501*, *DQB1\*0302* (табл. 8).

Увеличение частоты встречаемости данных *HLA*-аллелей у долгожителей можно трактовать с позиций их резистентности — как носителей данных аллелей — к ряду заболеваний, что дает им возможность дожить до соответствующего возраста. Повышение встречаемости у долгожителей *HLA*-аллеля *DRB1\*11* можно объяснить его протективным влиянием на развитие хронического иммунного воспаления как фактора, предрасполагающего к развитию сердечно-сосудистой патологии. Увеличение встречаемости *DRB1\*11* в возрастной

Распределение аллелей гена *HLA-DRB1*

Аллель	Долгожители, <i>n</i> =177		Пожилые, <i>n</i> =262		OR	95% ДИ	<i>p</i>
	абс. число	%	абс. число	%			
<i>DRB1*01</i>	27	7,6	66	12,5	0,697	0,501–0,967	0,019
<i>DRB1*15</i>	49	13,8	77	14,6	–	–	Недостаточно
<i>DRB1*16</i>	11	3,1	25	4,7	–	–	»
<i>DRB1*03</i>	28	7,9	47	8,9	–	–	»
<i>DRB1*04</i>	36	10,1	56	10,6	–	–	»
<i>DRB1*11</i>	78	22,0	73	13,9	1,361	1,136–1,629	0,0025
<i>DRB1*12</i>	8	2,2	11	2,0	–	–	Недостаточно
<i>DRB1*13</i>	42	11,8	64	12,2	–	–	»
<i>DRB1*14</i>	7	1,9	10	1,9	–	–	»
<i>DRB1*07</i>	44	12,4	69	13,1	–	–	»
<i>DRB1*08</i>	14	3,9	13	2,4	–	–	»
<i>DRB1*09</i>	5	1,4	6	1,1	–	–	»
<i>DRB1*10</i>	5	1,4	7	1,3	–	–	»

Распределение аллелей гена *HLA-DQB1*, %

Аллель	Долгожители, <i>n</i> =177		Пожилые, <i>n</i> =262		OR	95% ДИ	<i>p</i>
	абс. число	%	абс. число	%			
<i>DQB1*0201</i>	61	17,2	98	18,7	–	–	Недостаточно
<i>DQB1*0301</i>	98	27,6	105	20,0	1,273	1,072–1,512	0,009
<i>DQB1*0302</i>	15	4,2	48	9,1	0,572	0,365–0,897	0,005
<i>DQB1*0303</i>	17	4,8	19	3,6	–	–	Недостаточно
<i>DQB1*0304</i>	4	1,1	4	0,7	–	–	»
<i>DQB1*0305</i>	0	0,0	1	0,1	–	–	»
<i>DQB1*0401/0402</i>	17	4,8	13	2,4	–	–	»
<i>DQB1*0501</i>	23	6,4	71	13,5	0,579	0,402–0,834	0,0008
<i>DQB1*0502/0504</i>	17	4,8	24	4,5	–	–	Недостаточно
<i>DQB1*0503</i>	9	2,5	10	1,9	–	–	»
<i>DQB1*0601</i>	9	2,5	13	2,4	–	–	»
<i>DQB1*0602-8</i>	84	23,7	118	22,5	–	–	»

группе старше 80 лет отмечено рядом зарубежных исследователей Европы и Южной Америки, что позволяет рассматривать *HLA-DRB1\*11* как этнически независимый иммуногенетический маркер долголетия [12, 13, 24].

Снижение встречаемости отдельных *HLA*-аллелей (*HLA-DRB1\*01*, *-DQB1\*0302*, *DQB1\*0501*) у долгожителей может быть связано с избирательной смертностью носителей данных аллелей вследствие развития у них сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20].

### Заключение

Для долгожителя Московского региона характерно благоприятное течение сердечно-сосудистой патологии на фоне определенных генетических характеристик.

В группе долгожителей показано повышение частоты встречаемости следующих генотипов и аллелей:

- в группе генов липидного обмена — генотип *H-H* — гена липопротеинлипазы, аллель  $\epsilon 2$  гена аполипопротеина *E*;

• в группе генов фолатного цикла — генотип *СС* гена метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизма  $677C>T$ );

• в группе генов системы свертывания крови — гетерозиготные генотипы *ТС* гена тромбоцитарного рецептора фибриногена и *СА* гена бета-фибриногена;

• в группе генов главного комплекса гистосовместимости — *HLA-DRB1\*11*.

Представленные генотипы и аллели связаны с благоприятным течением возрастной патологии (преимущественно сердечно-сосудистой), и, как следствие, у носителей данных генотипов и аллелей вероятность долголетия выше, чем в общей популяции.

### Литература

1. Алиджанова Х. Г., Кауров Б. А., Артемьева О. В. Долголетие. I. Социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 611–620.
2. Иваношук Д. Е., Михайлова С. В., Куликов И. В. и др. Полиморфизм генов *CCR5*, *CCR2*, *apoE*, *p53*, *ITGB3* и *HFE* у долгожителей Западной Сибири // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 394–397.
3. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984.
4. Федеральная служба государственной статистики. 2009. www.gks.ru.
5. Шабалин А. В., Воевода М. И., Черных Н. И. и др. Долголетие — модель изучения процесса старения // Бюлл. СО РАМН. 2006. № 4(122). С. 11–21.
6. Bhanushali A. A., Das B. R. Genetic variants at the *APOE*, lipoprotein lipase (*LpL*), cholesteryl ester transfer protein (*CETP*), and endothelial nitric oxide (*eNOS*) genes and coronary artery disease (*CAD*): *CETP* *Taq1 B2B2* associates with lower risk of *CAD* in Asian Indians // *J. Community Genet.* 2010. Vol. 1. № 2. P. 55–62.
7. Bladbjerg E. M., Andersen-Ranberg K., De Maat M. P. et al. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 82. № 3. P. 1100–1105.
8. Cellini E., Nacmias B., Olivieri F. et al. Cholesterol-ester transferprotein (*CETP*) 1405 polymorphism and longevity in Italian centenarians // *Mech. Aging Dev.* 2005. Vol. 125. P. 826–828.
9. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 908. P. 208–218.

10. Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // *Mech. Aging Dev.* 2007. Vol. 128. № 1. P. 92–105.

11. Gungor Z., Anuurad E., Enkhmaa B. et al. Apo E4 and lipoprotein-associated phospholipase A2 synergistically increase cardiovascular risk // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 223. № 1. P. 230–234.

12. Ivanova R., Henon N., Lepage V. et al. HLA-DR alleles display sex-dependent effects on survival and discriminate between individual and familial longevity // *Hum. Mol. Genet.* 1998. Vol. 7. № 2. P. 187–194.

13. Izaks G. J., Remarque E. J., Schreuder G. M. et al. The effect of geographic origin on the frequency of HLA antigens and their association with ageing // *Europ. J. Immunogenet.* 2000. Vol. 27 (2). P. 87–92.

14. Kolovou G., Stamatelatu M., Anagnostopoulou K., Kostakou P. et al. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and longevity syndrome // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010. Vol. 4. P. 14–19.

15. Malaguamera L., Ferlito L., Imbesi R. M. et al. Immunosenescence: a review // *Arch. Geront. Geriat.* 2001. Vol. 32. № 1. P. 1–14.

16. Malygina N. A., Melent'ev A. S., Kostomarova I. V. et al. Connection of *HindIII*-polymorphism in the lipoprotein lipase gene with myocardial infarct and life span in elderly ischemic heart disease patients // *Molec. Biol.* 2001. Vol. 35. № 5. P. 787–791.

17. McKay G. J., Silvestri G., Chakravarthy U. et al. Variations in apolipoprotein E frequency with age in a pooled analysis of a large group of older people // *Amer. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 173. № 12. P. 1357–13564.

18. Naumova E., Ivanova M., Pawelec G. Immunogenetics of aging // *Int. J. Immunogenet.* 2011. Vol. 38. P. 373–381.

19. Paakkanen R., Lokki M. L., Seppanen M. et al. Proinflammatory HLA-DRB1\*01-haplotype predisposes to ST-elevation myocardial infarction // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 221. № 2. P. 461–466.

20. Palikhe A., Sinisalo J., Seppanen M. et al. Human MHC region harbors both susceptibility and protective haplotypes for coronary artery disease // *Tiss. Antigens.* 2007. Vol. 69. № 1. P. 47–55.

21. Perls T., Levenson R., Regan M., Puca A. What does it take to live to 100? // *Mech. Aging Dev.* 2002. Vol. 123. № 2–3. P. 231–242.

22. Perls T., Kunkel L. M., Puca A. A. The genetics of exceptional human longevity // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 2. P. 359–368.

23. Shang-Ling Pan, Fei Wang, Ze-Ping Lu et al. Cholesteryl ester transfer protein *TaqIB* polymorphism and its association with serum lipid levels and longevity in Chinese Bama Zhuang population // *Lipids Hlth Dis.* 2012. Vol. 11. P. 26.

24. Soto-Vega E., Richaud-Patin Y., Llorente L. Human leukocyte antigen class I, class II, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in a healthy elder Mexican Mestizo population // *Immunity Aging.* 2005. Vol. 2. № 13. P. 231–236.

*Adv. geront.* 2013. Vol. 26. № 3. P. 451–457

O. V. Artemyeva, I. V. Kostomarova, L. D. Serova

### CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF LONG-LIVERS IN MOSCOW REGION

Department of Pirogov Russian National Research Medical University «Clinical and Research Center of Gerontology» Russian Ministry of Health, 16, 1st Leonova ul., Moscow 129226; e-mail: hla2222@yandex.ru

In Moscow region long-livers we have studied distribution of *LPL*, *CETP*, *APOE*, *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*, *MTHFR*, *MTRR*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* genes polymorphisms, associated with predisposition to age pathology. Long-livers are characterized by favorable course of cardiovascular diseases accompanied by certain genetic factors. We have established that genotype *H-H* of *LPL*, allele  $\epsilon 2$  of *APOE*, genotype *CC* of *MTHFR* ( $677C>T$ ), genotype *TC* of *ITGB3*, genotype *GA* of *FGB*, *HLA-DRB1\*11* positively correlate with longevity.

**Key words:** longevity, age-associated diseases, genetics polymorphism, HLA system, cardiovascular diseases

*Г. М. Манихас<sup>1</sup>, Г. Н. Хрыков<sup>2</sup>, М. Д. Ханевич<sup>1</sup>, М. Х. Фридман<sup>1</sup>*

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> Городской клинический онкологический диспансер, 198255 Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; e-mail: mfridman\_50@mail.ru;

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; e-mail: ghrykov@pochta.ru

Колоректальный рак (КРР), являясь одной из чаще всего встречающихся злокачественных патологий в западных странах, примерно в половине случаев диагностируется у пациентов старше 70 лет. Несмотря на это, пожилых пациентов с КРР недостаточно полноценно обследуют, следовательно, у них выявляют более запущенные стадии рака, они получают неадекватное лечение и мало представлены в клинических исследованиях. Международным обществом гериатрической онкологии создана специальная комиссия для того, чтобы оценить возможность создания клинических рекомендаций по лечению пожилых (гериатрических) больных с диагнозом КРР. Обзор доказательств, представленных членами данной комиссии, подтверждает малочисленность клинических исследований с участием геронтологических больных и недостаток клинических рекомендаций с хорошим уровнем доказательности. Однако рекомендации, которые были представлены на основе доступных данных и полученных результатов исследований, свидетельствуют, что исходы лечения пожилых больных КРР сопоставимы с результатами пациентов молодого возраста. Это дает надежду, что подобные усилия положат начало пути по созданию в будущем клинических рекомендаций, базирующихся на прочной клинической доказательной базе.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак толстой кишки, рак прямой кишки, пожилой и старческий возраст, геронтологические больные, хирургическое лечение, химиотерапия

Люди старше 65 лет являются быстро растущей частью населения в западных странах. Эта тенденция означает, что все большая часть людей живет достаточно долго, чтобы у них развился рак. Последствиями этого является не только рост заболеваемости раком, но также увеличение числа пожилых онкологических больных, требующих лечения. В Европе и в США более 60 % новых случаев заболевания раком и более 70 % летальных исходов вследствие онкологических заболеваний встречаются в возрасте 65 лет и старше [1, 3, 4, 9, 17].

Приблизительно 50 % пациентов с колоректальным раком — старше 70 лет, и в данной возрастной группе он занимает второе место среди причин летальных исходов от онкозаболеваний [22, 29]. Однако сравнительная выживаемость среди пожилых ( $\geq 65$  лет) пациентов с КРР хуже, чем больных молодого возраста вследствие выявления при первичной диагностике более запущенных стадий, а также того факта, что геронтологические больные часто получают недостаточно оптимальное лечение [7, 18, 21, 68]. Встает вопрос: что представляет собой пожилой пациент? В разных исследованиях показано, что не только хронологический возраст может кардинально отличаться от биологического, но также и термин «пожилой» варьирует в разных источниках от  $\geq 65$  лет до  $\geq 80$  лет [6, 34].

Большинство больных с I и II стадией КРР получают только хирургическое лечение, хотя небольшая доля пациентов с II стадией могут получить значимые преимущества от назначения им адъювантной химиотерапии [5, 12, 13]. Стандартом лечения рака толстой кишки III стадии является хирургическое с последующим назначением адъювантной химиотерапии, тогда как для больных с метастазами терапией выбора является назначение системной химиотерапии с применением новейших таргетных препаратов и решением вопроса о целесообразности хирургического лечения в последующем. У больных с синхронными метастазами наилучшей схемой лечения в большинстве случаев признается резекция первичной опухоли с последующим химиотерапевтическим лечением и решением вопроса об удалении, если это возможно, метастатических очагов, однако данная тактика остается дискуссионной.

Следует обратить внимание на важный факт, что изначально решение о тактике лечения принимает мультидисциплинарная команда. В случаях,

когда лечение изначально будет носить паллиативный характер, направленный на увеличение срока и улучшение качества жизни, должна выбираться наименее токсичная и наиболее действенная схема химиотерапии. С другой стороны, в случае, если целью является хирургическое лечение, например, назначение неoadъювантной химиотерапии, способствующей последующей резекции потенциально удалимых метастазов в печени, высокий уровень токсичности назначаемых препаратов может считаться приемлемым для достижения поставленной цели. Сходная ситуация при лечении рака прямой кишки III и IV стадии, включающего хирургический этап лечения и до- или послеоперационную лучевую терапию и/или химиотерапию. Однако в Европе лечебные стратегии при лечении рака прямой кишки могут подразделяться на дооперационном этапе на назначение только лучевой терапии (короткий курс) или комбинации химиотерапии с длительной лучевой терапией (дробно-протяженный курс).

Доказательства, полученные на основе популяционных исследований, ясно демонстрируют, что геронтологических больных недостаточно полноценно обследуют, следовательно, у них выявляют более запущенные стадии болезни, они подвергаются меньшему числу плановых операций [7, 8, 69] и менее вероятно получают химиотерапию или лучевую терапию, чем пациенты молодого возраста [18, 52, 58, 66, 67]. В хирургическом лечении, в частности, может быть отказано вследствие предполагаемой высокой вероятности развития послеоперационных осложнений и летального исхода [25]. Это также может являться основанием для того, чтобы пожилые пациенты не попадали в репрезентативную группу в клинических исследованиях, так как не соответствуют критериям включения для хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения или их комбинации [9, 38].

Исследование на основе популяционных данных 5 874 пациентов из ракового регистра Бургундии показало, что выживаемость после операций улучшается, но имеет четкую связь с возрастом [49]. Средняя выживаемость среди пожилых пациентов возрастает пропорционально числу больных, подвергшихся радикальным операциям. Среди более молодых пациентов (младше 75 лет) также отмечается увеличение уровня потенциально радикальных операций, но достоверно выявлена только зависимость между увеличением выживаемости и

распространенностью онкопроцесса для лиц с III стадией заболевания, получавших в последующем адъювантную химиотерапию [49]. В другом исследовании на основе данных ракового регистра Бургундии только 34% больных старше 75 лет подверглись радикальным хирургическим вмешательствам в сравнении с 54% лиц более молодого возраста ( $p=0,001$ ) [26]. Уровень выживаемости ожидаемо выше среди пациентов младше 75 лет в сравнении со старшей возрастной группой, также отмечено достоверное ( $p<0,0001$ ) увеличение сроков появления отдаленных метастазов и местных рецидивов [35].

Причины, по которым пожилые пациенты получают недостаточно оптимальное лечение, объясняются тем, что геронтологических больных реже направляют к специалисту с необходимым для принятия правильного решения объемом знаний, вследствие физической и ментальной слабости, а также наличием множественных сопутствующих заболеваний и возрастных расстройств жизнедеятельности органов, которые в случае направления их на операцию и/или химиотерапевтическое лечение могут создать трудности при лечении. Эти убеждения продолжают заставлять специалистов пренебрегать постоянно появляющимися доказательствами, что при сравнении уровень выживаемости пожилых онкологических больных и лиц молодого возраста при получении одинакового адекватного лечения сопоставим. Все вышеизложенное послужило причиной создания Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG) специальной комиссии для обзора доступных доказательств, итогом работы которой явилось создание соответствующих рекомендаций [54]. Нам представляется важным осветить в данном обзоре основные клинические рекомендации по лечению КРР у больных данной возрастной группы с учетом современных подходов.

Специальная комиссия состояла из одного геронтолога, одного хирурга, двух радиологов и пяти онкологов. Ключевые области для дискуссии были структурированы в четыре раздела.

*Ключевые области для дискуссии:*

- 1) диагностика, определение стадии и оценка пациентов;
- 2) хирургическое лечение пожилых больных;
- 3) химиотерапия и таргетная терапия больных пожилого возраста:
  - адъювантная;
  - лечебная;

4) сравнение радикальной и паллиативной химиотерапии у больных старшей возрастной группы.

Каждая область была представлена членам комиссии одним из экспертов с учетом мнения и комментариев других членов комиссии.

### **Диагностика и оценка геронтологических больных**

Основной целью исследования являлась разработка необходимых требований для диагностики и оценки геронтологического пациента. Пик встречаемости КРР, находящийся между 70 и 80 годами, подтверждает, что группа населения пожилого и старческого возраста является правильным объектом для проведения скрининга и диагностики. Однако необходимо помнить, что так как целью скрининга является выявление предраковых аденом (полипов), из которых в течение 5–10 лет после обнаружения образуются карциномы, целесообразно проводить обследование лиц в возрасте 60–70 лет. В настоящее время обсуждаются и остаются дискуссионными преимущества и недостатки ряда скрининговых, диагностических методик и методов дооперационной оценки: анализ кала на скрытую кровь, ирригоскопия, сигмоидоскопия, колоноскопия, компьютерная томография, колоноскопия для диагностики и скрининга, МРТ и большое количество разных оценочных шкал. Также требует оценки стоимостная эффективность и социальноэкономический статус перечисленных методик.

Несмотря на то, что в имеющихся литературных источниках представлены сведения о результатах скрининга среди лиц молодого возраста и что ранние признаки, выявленные при диспансеризации, могут проявиться в сроки 10 лет и более, лица пожилого возраста в обязательном порядке должны подвергаться скрининговым исследованиям. Это необходимо не только потому, что наибольший риск развития КРР приходится на возраст между 70 и 80 годами, но и так как средняя ожидаемая продолжительность жизни 80-летнего человека на сегодняшний день оценивается в 11 лет для женщин и 9 лет для мужчин, из которых 9 и 7 лет, соответственно, — при отсутствии каких-либо расстройств, снижающих качество жизни. В дополнение, контроль показателей анализа кала на скрытую кровь и последующие адекватные меры ощутимо снижают частоту осложнений КРР, требующих неотложной помощи, которая у лиц пожилого возраста остается крайне высокой. Наконец, пожилые люди должны подвергаться скринингу,

так как они, наконец-то, перестали исключаться из перечня лиц, которым целесообразно паллиативное лечение.

Более того, крайне важно не только для пациентов, но и для страховых компаний, что только те пожилые больные, которые будут иметь предполагаемый положительный эффект вследствие проводимой терапии, подвергаются лечению [33, 42]. Таким образом, те геронтологические больные, у которых подтвержденный диагноз КРР не изменит их уже ослабленный физикальный статус и терапия не даст значимого эффекта, не должны подвергаться потенциально опасному лечению.

### **Рекомендации по скринингу, выявлению стадии и диагностике**

Международное общество гериатрической онкологии рекомендует использовать для скрининга фекальный оккультный кровяной тест (ФОВТ), который на национальном уровне должен быть включен в скрининговые программы при необходимости вместе с колоноскопией и сигмоскопией, выполняемыми с определенной осторожностью у пациентов пожилого и старческого возраста. Необходимо помнить, что с увеличением числа лиц, относящихся к этим возрастным категориям, подвергающихся скринингу, увеличивается частота потенциальных осложнений, в частности при выполнении колоноскопии.

Рекомендации по диагностике рака толстой и прямой кишки следующие.

- При подозрении на рак толстой или прямой кишки необходимо выполнение колоноскопии.
- При подтверждении рака толстой кишки, для дооперационного выявления стадии должны быть выполнены КТ органов грудной и брюшной полостей, МРТ или УЗИ органов брюшной полости и обзорная рентгенография органов грудной полости.
- При подтверждении рака прямой кишки необходимо выполнить МРТ малого таза и КТ органов грудной и брюшной полостей. Может также применяться МРТ или УЗИ органов брюшной полости в сочетании с обзорной рентгенографией органов грудной полости.
- Пациенты должны быть подвергнуты рутинной колоноскопии и/или сигмоскопии в зависимости от места первичной опухоли и согласно местным практическим рекомендациям.

С учетом гетерогенности популяции пожилых больных, лица старше 65 лет должны подвергаться дооперационному обследованию, в которое необ-

ходимо включать как рак-специфичную, так и общую оценку пациента с точки зрения большинства общепатологических параметров, связанных с возрастом, физиологической или психологической деятельностью и социальной составляющей. В случае оценки больных с выраженной сопутствующей физической и психологической патологией неплохо зарекомендовала себя шкала полной геронтологической оценки (CGA — Comprehensive Geriatric Assessment) [27, 33], кроме того, возможно применение местных скрининговых методик, которые используют при лечении подобных больных.

Для данных рекомендаций существует множество ограничений. Во-первых, как было установлено ранее, часто встречается значимое отличие между биологическим и хронологическим возрастом, что у пожилых людей сопровождается дополнительными осложнениями вследствие множественных потенциальных сопутствующих медицинских, психологических и социальных проблем. Во-вторых, установлено практически полное отсутствие данных с высоким уровнем доказательности по всем аспектам лечения КРР у больных старше 75 лет.

### **Хирургическое лечение больных пожилого возраста**

Хирургический метод, бесспорно, является наиболее успешным при лечении колоректальных опухолей. Улучшение выживаемости пациентов с КРР сопровождается, в то же время, возрастанием послеоперационной смертности из-за повышения числа расширенных операций в сочетании с использованием более агрессивных методов лечения регионарных и отдаленных метастазов [4, 7, 8, 20, 35, 48, 49].

Реестр-обоснованное исследование 6 457 пациентов с КРР, диагностированным между 1985 и 1992 г. в клиниках, объединенных в Роттердамский раковый регистр, подчеркивает несоответствие в лечении групп больных пожилого и молодого возраста [25]. В среднем 87 % пациентов подверглись хирургическому лечению, но количество операций было ниже у больных старше 89 лет (67 %) и у пациентов с диагнозом рак прямой кишки (83 %). Уровень послеоперационной летальности среди лиц младше 60 лет составил 1 % и с возрастом постепенно увеличивался. Среди пациентов старше 80 лет операционный риск составил 10 %. При проведении мультивариантного анализа, пол, возраст, степень распространенности процесса и стадия

были признаны независимыми прогностическими факторами [25]. В другом исследовании больных 80–90 лет показано, что уровень послеоперационной летальности возрастает от 8 % между 80 и 84 годами до 13 % между 85 и 89 годами и 20 % среди лиц старше 90 лет [24].

В системном обзоре опубликованных и обобщенных данных 28 исследований, включающих 34 194 пациента, проведенном объединенной группой по изучению КРР [69], выполнено сравнение исходов лечения пациентов 65–74, 75–84 лет и старше 85 лет с группой пациентов младше 65 лет. Полученные данные показали, что у пожилых больных отмечается повышенное число сопутствующих заболеваний, первичная диагностика выявляет более запущенные стадии заболевания, существует большая вероятность развития ситуаций, требующих неотложной операции и меньшая вероятность, в сравнении с группой лиц молодого возраста, выполнения радикального планового хирургического вмешательства. Как и в Роттердамском исследовании, уровень послеоперационных осложнений и смертности прогрессивно возрастает с увеличением возраста больного. Средняя выживаемость у пожилых больных также снижается, наряду с рак-специфичной выживаемостью, где возрастзависимая разница еще более выражена. Таким образом, связь между возрастом и исходами хирургического лечения КРР является комплексной и может быть неявной из-за различий в стадии на момент постановки диагноза, расположения опухоли, сопутствующей патологии и типа полученного лечения.

Однако существуют лишь незначительные сомнения, что тщательно отобранные пациенты даже старческого возраста при адекватно выполненной операции получают большие преимущества с значимым числом выживших в сроки 2 года и более после хирургического вмешательства, независимо от их возраста. В поддержку сказанного свидетельствуют рекомендации, основанные на анализе отдаленных результатов лечения после перенесенных хирургических вмешательств 9 501 пациента старше 80 лет с диагнозом рак прямой кишки: «возраст не должен отвлекать хирургов от использования оптимального лечения у пациентов умеренной группы риска» [41].

В отдельных исследованиях возраст был показан в качестве фактора, не связанного с местным рецидивированием, но, наряду с этим, отмечено, что частота отдаленного метастазирования у пожи-

лых людей снижается [45]. В другом исследовании объем сопутствующей патологии сильно влиял на тип хирургического вмешательства (неотложное или плановое) и, как следствие, на отдаленные результаты лечения [28]. При плановой хирургии, отдаленные канцер-связанные и ближайшие показатели заболеваемости и смертности среди геронтологических больных сопоставимы с такими же данными среди пациентов младше 60 лет [15]. Более того, существуют четкие доказательства, что больные КРР старше 70 лет, перенесшие резекцию печени, показывают клинически достоверные хорошие показатели безрецидивной [46, 47] и пятилетней выживаемости (таблица) [46]. Это важно в свете рекомендации выполнять резекцию печени пациентам при метастатическом поражении печени тогда, когда это возможно. Показатели смертности, однако, оказались выше в группе больных старше 70 лет (4,5 против 1,5 %) [26].

Применение шкал дооперационной оценки рака у пожилых (PACe — Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly), являющихся комплексным оценочным опросником, включающим опросник CGA и другие, такие как таблица ECOG, опросники ASA, POSSUM и Портсмутский вариант POSSUM, а также данные патоморфологического исследования помогают выявить факторы, прогностически ухудшающие исход лечения [53, 60–62]. Результаты пилотного исследования показали, что опросник PACe, заполнение которого занимает около 20 мин, является практичным, недорогим, ясно воспринимаемым и приемлемым для пациентов. Эти данные также дали возможность провести сравнительный анализ разделов и шкал опросника PACe с общей заболеваемостью (осложнениями) и специфической 30-дневной послеоперационной заболеваемостью (осложнениями) [14, 36], в котором были достоверно показаны высокие уровни значимости и корреляции разделов с долей осложнений. Полученные данные нашли отражение в протоколах Международного общества гериатри-

ческой онкологии, принятых 2–4 ноября 2006 г. в Гааге (Нидерланды).

Таким образом, полученные доказательства дают весомые основания полагать, что отдаленные показатели выживаемости пожилых больных КРР, подвергшихся хирургическому лечению, являются сопоставимыми с такими же данными, полученными при наблюдении за лицами молодого возраста, хотя следует отметить, что общая выживаемость в группе пожилых пациентов выше в связи с иными факторами. *Рекомендации* по хирургическому лечению КРР у лиц старшей возрастной группы приведены ниже.

- По возможности всегда следует избегать неотложной колоректальной хирургии вследствие высокой вероятности развития предсказуемых осложнений.

- Применение колоректальных стентов должно быть методом выбора при любой возможности с последующим обеспечением нутриционной поддержки больного для облегчения его состояния и подготовки в течение 1–2 нед (после поступления по неотложным показаниям в стационар) к плановому хирургическому вмешательству.

- Методом выбора должна являться плановая хирургия с проспективным анализом периоперационных отклонений и тщательным планированием дальнейшего лечения.

- Пациентам пожилого и старческого возраста без выраженной сопутствующей патологии не должны отказывать в плановой резекции печени при ее метастатическом поражении, основываясь на тщательной предоперационной подготовке и качественном послеоперационном ведении.

### Химиотерапия колоректального рака у геронтологических больных

Химиотерапию применяют в адьювантном режиме при III стадии и в группе больных высокого риска при II стадии ракового процесса, а также при

**Резекция печени при метастатическом поражении печени, обусловленном колоректальным раком, у лиц старшей возрастной группы [63]**

Показатель	Пациенты младше 70 лет	Пациенты старше 70 лет	<i>p</i>
Число больных	144	53	–
Заболеваемость, %	20,7	14,6	0,18
Смертность, %	5,7	2,1	0,19
Пятилетняя выживаемость, %	38	30	Недостоверно
Безрецидивная выживаемость, мес	25	23	Недостоверно

лечении запущенных, обычно метастатических, форм заболевания.

### Адьювантная химиотерапия

Применение адьювантной химиотерапии направлено на уничтожение любых резидуальных микрометастазов, которые могли остаться после радикального хирургического вмешательства. Однако мнения о целесообразности такого способа лечения у пациентов старше 70 лет остаются противоречивыми из-за токсичности метода и возможного наступления летального исхода от причин, не связанных с раковым заболеванием.

Анализ обобщенных данных семи исследований, включающих 3 351 больного со II–III стадией рака толстой кишки, которые получали лечение 5-фторурацилом (5-ФУ) в сочетании с фолиевой кислотой (пять исследований) или левамизолом (два исследования), показал, что адьювантное лечение при сравнении с хирургическим оказывает статистически значимый положительный эффект на среднюю выживаемость и время появления рецидивов ( $p < 0,001$ ). Более того, не было отмечено никакой достоверной взаимосвязи возраста и эффективности лечения, а токсический эффект химиотерапии у больных старше 70 лет не возрастал, за исключением лейкопении в одном исследовании. Однако проведенный сравнительный анализ четырех различных возрастных групп ( $\leq 50$  лет, 51–60 лет, 61–70 лет и  $> 70$  лет) показал, что вероятность смерти от осложнений сопутствующей патологии, а не от рецидива рака, четко связана с возрастом. Пациенты 50 лет или младше имеют 2 % вероятность летального исхода от причин, не связанных с раком, тогда как в группе старше 70 лет вероятность повышается до 13 %. Реестр-обоснованное исследование 4 768 больных старше 65 лет с III стадией рака толстой кишки, проводившееся между 1992 и 1996 г., при котором половина пациентов получала адьювантную химиотерапию, показало, что основанная на 5-ФУ адьювантная терапия достоверно уменьшает летальность [67]. В другом ретроспективном обзоре 85 934 больных с III стадией рака толстой кишки, получавших лечение с 1990 по 2002 г., было показано, что применение адьювантного химиотерапевтического лечения среди больных старшей возрастной группы занижено в сравнении с более молодыми пациентами и составило 80; 70 и 40 % у пациентов  $< 70$  лет, 70–79 лет и  $> 80$  лет, соответственно [39]. Однако установлено, что адьювантная химиотерапия повы-

шает показатели выживаемости пожилых пациентов, также как и больных молодого возраста.

Более позднее рандомизированное исследование X-АСТ по сравнительному применению капецитабина и 5-ФУ/лейковорина у больных с III стадией рака толстой кишки при верхнем возрастном лимите 75 лет (хотя были включены и пациенты до 82 лет) показало, что не существует разницы в безопасности использования данного препарата у пациентов младше и старше 65 лет [65]. Следует отметить, что в специальных руководствах указана необходимость предварительного исключения почечной недостаточности перед применением капецитабина [56]. Тем не менее, в недавнем отчете по пятилетней оценке эффективности этого протокола, представленном в 2009 г. на симпозиуме по гастроинтестинальному раку Американского общества клинической онкологии (ASCO), возраст при проведении мультивариантного анализа был признан значимым фактором, влияющим на среднюю выживаемость. Схема UFT (оральный прием урацила в сочетании с тегафуром и фолиевой кислотой) также была признана одинаково эффективной с приемлемой токсичностью в сравнении с болюсным введением 5-ФУ/фолиевой кислоты у пациентов моложе и старше 60 лет [44]. В ретроспективном исследовании Королевского госпиталя Марсдена по применению адьювантной и паллиативной химиотерапии для лечения КРР у 310 больных 70 лет и старше показано, что в данной возрастной группе отмечался только мукозит при болюсном введении препаратов, при отсутствии каких-либо других отличий по токсичности [57]. В исследовании MOSAIC при сравнении адьювантной терапии по схеме FOLFOX4 с инфузионным применением 5-ФУ/фолиевой кислоты у больных разного возраста ( $\geq 70$ , но  $\leq 75$  лет) лучший эффект получили при использовании FOLFOX4. Несмотря на это, когда принималось решение по вышеизложенному исследованию о целесообразности включения в протокол пациентов старше 75 лет, было установлено, что в настоящий момент нет ни одного реестр-обоснованного исследования по применению данной схемы и отсутствует любая информация по использованию такой комбинации препаратов у больных  $\geq 75$  лет.

Таким образом, токсичность может не являться основным фактором, ограничивающим лекарственное лечение рака толстой кишки у лиц пожилого возраста. С другой стороны, применение адьювантной химиотерапии на протяжении не менее

5 мес может оказаться важным при оценке эффективности, как было продемонстрировано в исследовании больных раком толстой кишки старше 65 лет [52].

Как следует из вышеизложенного, среди лиц пожилого возраста трудно оценить положительный эффект в отношении выживаемости из-за возрастания количества летальных исходов от иных причин. В недавних публикациях по применению адъювантной химиотерапии большей частью пациентам со II стадией заболевания, от объединенной группы QUASAR, было показано, что при возрасте пациента более 80 лет адъювантная химиотерапия может быть целесообразна только при очень обоснованных преимуществах с тщательнейшей оценкой лечебной эффективности [59]. Еще более трудное решение вопроса о необходимости применения схем лечения с использованием сочетаний препаратов. Поэтому представляется сложным рекомендовать адъювантную химиотерапию всем пожилым больным.

Несмотря на то, что в исследования по применению адъювантной химиотерапии включено очень малое число больных старше 80 лет, доказательства о возможности адекватной переносимости пожилыми пациентами химиотерапевтического лечения (смотри ниже) позволяют заключить, что только возраст не может являться показанием к исключению любых больных с III стадией рака толстой кишки из числа лиц, которым необходимо рассмотрение вопроса о возможности адъювантной химиотерапии. С другой стороны, с точки зрения крайне малого количества данных по химиотерапевтическому лечению больных старше 75 лет, возраст сам по себе может являться легитимным критерием ограничения. Совокупные рекомендации по проведению адъювантной химиотерапии пожилых больных приведены ниже.

Для осуществления адъювантной химиотерапии лиц старшей возрастной группы с III стадией КРР признано целесообразным применение следующих схем:

- инфузионное введение 5-ФУ;
- болюсное введение 5-ФУ в сочетании с лейковорином (однако вследствие потенциально более высокого токсического эффекта от болюсного применения 5-ФУ, инфузионное введение должно быть схемой выбора при каждом возможном случае);

- капецитабин (предполагается, что пациенту будут даны четкие инструкции по тактике поведения при диарее и почечных расстройствах);

- болюсное/инфузионное введение 5-ФУ в комбинации с оксалиплатином (FOLFOX), хотя данные по применению у лиц старше 75 лет отсутствуют.

#### **Химиотерапевтическое лечение метастатического колоректального рака**

Эффективность применения 5-ФУ в лечении больных пожилого и старческого возраста ретроспективно была ясно продемонстрирована в сравнении с паллиативным уходом [16] и в детальном анализе 22 исследований II и III фазы, в которых были оценены данные о 629 больных старше 70 лет [29]. Позднее, при сравнении исходов лечения больных пожилого и молодого возраста, получавших паллиативную терапию, показано, что обе группы демонстрировали сходный уровень эффективного ответа на терапию, безрецидивной и однолетней выживаемости, в старшей возрастной группе отмечалось лишь небольшое снижение показателя общей выживаемости ( $p=0,04$ ) [57]. Невариантный и мультивариантный анализ на основе данных историй болезни 602 больных, включенных в два исследования III фазы терапии иринотеканом (одно в первой линии, второе во второй линии лечения), направленный на определение факторов, влияющих на выживаемость, показал, что терапия, основанная на иринотекане, независимо связана с улучшением выживаемости больных, а возраст не является прогностическим фактором [50]. Малочисленные данные исследований двух таргетных препаратов, использующихся в лечении КРР, — бевацизумаба [2, 37, 43] и цетуксимаба [23, 63] — позволяют полагать, что они являются достаточно безопасными для применения у геронтологических больных. Однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

#### **Сравнение радикальной и паллиативной химиотерапии у геронтологических больных**

Несмотря на недавние успехи по применению первой линии химиотерапии у пациентов с диссеминированным КРР, в частности с поражением печени, резекция печени представляется единственным методом выбора, влияющим на отдаленную выживаемость, и также методом лечения пациентов с метастазами КРР в печень. В течение последних

пяти лет было установлено, что назначение предоперационной, неоадьювантной комбинированной химиотерапии может приводить к уменьшению размеров метастазов КРР в печень и делать изначально нерезектабельные метастазы резектабельными [10, 19, 30, 32], а добавление таргетных препаратов [31, 37, 55] или третьего цитостатика в комбинации с общепринятыми схемами химиотерапевтического лечения в данных клинических ситуациях может более эффективно изменять их состояние. Однако практически ни в одно клиническое исследование по дооперационной химиотерапии не были включены лица пожилого и старческого возраста. Определенно следует подчеркнуть, что переносимость геронтологическими больными ряда сочетаний цитотоксической химиотерапии, если не большинства, применяемых в настоящий момент схем химиотерапевтического лечения, нуждается в дальнейшем изучении. Неоадьювантная химиотерапия также сочетается с повышенным уровнем послеоперационных осложнений [40]. Недавнее ретроспективное исследование на основе материалов из базы данных LiverMetSurvey показало, что при тщательном отборе выполнение резекции сегментов печени с метастазами у больных геронтологического профиля сопровождается хорошими результатами с уровнем пятилетней выживаемости до 37% [11]. Однако в данной группе больных отмечается повышенный уровень периоперационной летальности.

Таким образом, при лечении геронтологических больных остается нерешенным следующий вопрос: должны ли мы делать все возможное для гепатэктомии, подвергая пациентов интенсивной периоперационной химиотерапии или оптимизируя лечебную химиотерапию и держа в уме возможность хирургического вмешательства в зависимости от ответа, полученного на лечение?

*Рекомендации* приведены ниже.

- Установлено, что геронтологические больные получают преимущества по выживаемости при проведении системной химиотерапии.
- Инфузионное введение 5-ФУ в сравнении с болюсным является более эффективным и менее токсичным.
- Комбинированная химиотерапия с включением и без бевацизумаба должна быть методом выбора.
- При использовании капецитабина необходима коррекция дозы с учетом оценки клиренса креатинина.

- Цетукасимаб и панитумумаб должны применяться в рамках показаний, изложенных в лицензированном контексте их аннотаций. Хотя данные о применении этих препаратов в лечении геронтологических больных единичные, маловероятно, что они обладают худшей переносимостью при сравнении различных возрастных групп.

### **Выводы и рекомендации по дальнейшей работе**

Исходя из данных клинических исследований по лечению геронтологических больных, представленных выше, и несмотря на то, что лица старше 70 лет составляют более половины пациентов с колоректальным раком, наши знания по применению разных терапевтических стратегий в данной возрастной группе крайне ограничены [51, 64, 70]. Низкий уровень включения в протоколы исследований, варьирующий от  $1/4$  до  $1/3$  геронтологических больных из числа тех, кому потенциально возможно назначение химиотерапевтического лечения, может являться причиной подобного состояния дел.

Наиболее частыми препятствиями, о которых имеются данные в литературных источниках, были ограничительные заключения терапевтов и критерии исключения в протоколах исследований (установленный заранее возрастной лимит, ограничения по сопутствующей патологии и требования к функциональному статусу для оптимальной переносимости проводимой терапии). Другими препятствиями являлись недостатки догоспитального этапа по обследованию геронтологических больных, осуществлению мер наблюдения и ухода, необходимость большего количества времени для общения с пожилым пациентом. По схожим причинам, таким как неадекватная оценка предполагаемой переносимости химиотерапии геронтологическими больными, таких пациентов заранее исключают из клинических исследований. Необходимо честно признать, что онкологическое сообщество в настоящий момент при проведении клинических исследований подбирает приблизительные дозировки препаратов для больных геронтологического профиля. Поэтому мы направляем усилия на подбор для больных данной возрастной группы адекватных дозировок препаратов с точки зрения предсказуемого и переносимого уровня токсичности. Рекомендации SIOG по лечению геронтологических больных колоректальным раком приведены ниже.

- Важно установить усредненные параметры плановой терапии для лечения больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста.
- Пожилым пациентам в обязательном порядке должны осуществляться скрининг и ранняя диагностика.
- Пожилые больные должны подвергаться более агрессивным (от общепринятых) методикам лечения, сопоставимым с теми, которые используют при терапии более молодых пациентов.
- Больные должны получать продуманное, относительно его безопасности и эффективности, более интенсивное и адекватное лечение с учетом биологического возраста и сопутствующей патологии.
- Целью лечения должно быть максимальное увеличение показателей средней выживаемости при минимальной токсичности и достижении наилучших преимуществ для пациентов.
- Нужно, как и у больных младшей возрастной группы, стараться идентифицировать (с точки зрения фармакогенетики и т. п.) пациентов, подходящих для проведения адекватной схемы лечения.

Заглядывая в будущее, необходимы изменения в клинической практике колоректальной онкохирургии и дизайне клинических исследований, которые будут включать сочетание адекватных оценочных шкал со стандартизированным стационарным лечением больных различных возрастных групп.

## Литература

1. Анисимов В. Н., Моисеенко В. М., Хансон К. П. Рак у пожилых. СПб.: Издательство Н-Л, 2004.
2. Манихас Г. М., Короленко В. О., Альпехми А. А., Антимоник Н. Ю. Осложнения химиотерапии колоректального рака при комбинации с бевацизумабом // *Вопр. онкол.* 2010. Т. 56. № 3. С. 613–616.
3. Маркарян Д. Р., Никола В. В., Царьков П. В. Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте (обзор литературы) // *РЖГТК.* 2011. № 1. С. 50–56.
4. Мартынюк В. В., Сулейман Т. А., Пресняков В. Н. Хирургическое лечение рака прямой кишки у больных пожилого и старческого возраста // *Вестн. хир.* 2000. № 6. С. 28–30.
5. Моисеенко В. М., Орлова Р. В. Адьювантное лечение больных раком ободочной кишки // В сб.: *Практическая онкология: Избранные лекции.* СПб., 2004. С. 214–221.
6. Орлов В. К. Особенности клинического течения и тактика лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990.
7. Павленко С. Г., Физулин М. М. Одномоментные сочетанные операции при колоректальном раке у больных геронтологического возраста // В сб.: *Изв. Кабардино-Балкарского науч. центра РАН.* Нальчик, 2005. № 1(13). С. 106–109.
8. Севостьянов С. И., Панина М. В. Передняя резекция прямой кишки у пациентов пожилого и старческого возраста // *Клин. геронтол.* 2006. № 1. С. 69–73.
9. Aapro M. S., Kohne C. H., Cohen H. J., Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials // *Oncologist.* 2005. № 10. P. 198–204.
10. Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14 (Suppl. 2). P. ii13–ii16.
11. Adam R., Laurent C., Poston G. et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients: is it worthwhile and is there an age limit? // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.* www.asco.org. 2008 (Abstr. 452).
12. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *New Engl. J. Med.* 2004. № 350. P. 2343–2351.
13. Andre T., Tournigand C., Achille E. et al. Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results // *Bull. Cancer.* 2006. № 93 (Suppl. 1). P. S5–S9.
14. Audisio R. A., Veronesi P., Ferrario L. et al. Elective surgery for gastrointestinal tumours in the elderly // *Ann. Oncol.* 1997. № 8. P. 317–326.
15. Audisio R. A., Pope D., Ramesh H. et al. Shall we operate? Preoperative assessment of cancer elderly patients (PACE) can help: a SIOG surgical task force prospective study // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008. Vol. 65. P. 156–163.
16. Beretta G., Bollina R., Cozzi C., Berretta G. Should we consider weekly (w) chemotherapy with 5- fluorouracil (F) + racemic folinic acid (f) a standard treatment for carcinoma of the digestive tract (DTD) in elderly patients // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1997. (Abstr. 920).
17. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., Gatta G. Survival of cancer patients in Europe // *The EURO CARE-2 Study.* Lyon: IARC 1999.
18. Biganzoli L., Aapro M. Adjuvant chemotherapy in elderly // *Ann. Oncol.* 2003. № 14 (Suppl. 3). P. iii1–iii3.
19. Bismuth H., Adam R., Levi F. et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Surg.* 1996. Vol. 224. P. 509–522.
20. Bouvier A. M., Launoy G., Lepage C., Faivre J. Trends in the management and survival of digestive tract cancers among patients aged over 80 years // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. P. 233–241.
21. *Cancer in the Elderly: treatment and research.* Oxford University Press, 1994.
22. *Comprehensive Geriatric Oncology* / Ed. by L. Balducci et al. Oxford: Taylor and Francis, 2004.
23. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 337–345.
24. Damhuis R. A., Wereldsma J. C., Wiggers T. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* 1996. № 11. P. 45–48.
25. Damhuis R. A., Meurs C. J., Meijer W. S. Postoperative mortality after cancer surgery in octogenarians and nonagenarians: results from a series of 5390 patients // *Wld J. Surg. Oncol.* 2005. № 3. P. 71.
26. De Liguori Carino N., Van Leeuwen B. L., Ghaneh P. et al. Liver resection for colorectal metastases in older patients // *Crit. Rev. Oncol. Haematol.* 2008. Vol. 67. № 3. P. 273–278.
27. Extermann M., Aapro M., Bernabei R. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005. Vol. 55. P. 241–252.
28. Fallahzadeh H., Mays E. T. Preexisting disease as a predictor of the outcome of colectomy // *Amer. J. Surg.* 1991. Vol. 162. P. 497–498.
29. Folprecht G., Cunningham D., Ross P. et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials // *Ann. Oncol.* 2004. № 15. P. 1330–1338.

30. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. P. 1311–1319.
31. Folprecht G., Lutz M. P., Schoffski P. et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. P. 450–456.
32. Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G. et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10. P. 663–669.
33. Gosney M. A. Clinical assessment of elderly people with cancer // *Lancet Oncol.* 2005. № 6. P. 790–797.
34. Gosney M., Harper A., Conroy S. Oxford desk reference geriatric medicine. London: Oxford University Press, 2012. Ch. 24. Cancer in old age. P. 527–537.
35. Guyot F., Faivre J., Manfredi S. et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2005. № 16. P. 756–761.
36. Heriot A. G., Tekkis P. P., Smith J. J. et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* 2006. Vol. 49. P. 816–824.
37. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2335–2342.
38. Hutchins L. F., Unger J. M., Crowley J. J. et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials // *New Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 2061–2067.
39. Jessup J. M., Stewart A., Greene F. L., Minsky B. D. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation // *J. A.M. A.* 2005. Vol. 294. P. 2703–2711.
40. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243. P. 1–7.
41. Kiran R. P., Pokala N., Dudrick S. J. Long-term outcome after operative intervention for rectal cancer in patients aged over 80 years: analysis of 9501 patients // *Dis. Colon Rectum.* 2007. Vol. 50. P. 604–610.
42. Koroukian S. M., Murray P., Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care // *J. clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2304–2310.
43. Kozloff M. F., Sugrue M. M., Purdie D. M. et al. Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the BRITe observational cohort study // *J. clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (Suppl.): (Abstr.4026).
44. Lembersky B. C., Wieand H. S., Petrelli N. J. et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06 // *J. clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2412–2418.
45. Manfredi S., Bouvier A. M., Lepage C. et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population // *Brit. J. Surg.* 2006. Vol. 93. P. 1115–1122.
46. Mazzone G., Tocchi A., Miccini M. et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients // *Int. J. Colorectal Dis.* 2007. Vol. 22. P. 77–83.
47. Menon K. V., Al-Mukhtar A., Aldouri A. et al. Outcomes after major hepatectomy in elderly patients // *J. Amer. Coll. Surg.* 2006. Vol. 203. P. 677–683.
48. Mitry E., Bouvier A. M., Esteve J., Faivre J. Benefit of operative mortality reduction on colorectal cancer survival // *Brit. J. Surg.* 2002. Vol. 89. P. 1557–1562.
49. Mitry E., Douillard J. Y., Van Cutsem E. et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. P. 1013–1017.
50. Mitry E., Bouvier A. M., Esteve J., Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study // *Europ. J. Cancer.* 2005. Vol. 41. P. 2297–2303.
51. Muss H. B., Biganzoli L., Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision // *J. clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1870–1875.
52. Neugut A., Matasar M., Wang X. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly // *J. clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2368–2375.
53. Nickelsen T. N., Jorgensen T., Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer // *Acta Oncol.* 2005. Vol. 44. P. 218–223.
54. Papamichael D., Audisio R., Horiot J.-C. et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 5–16.
55. Peeters M., Raoul Y., Van Laethem J.-L. et al. Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFIRI) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *Europ. J. Cancer Suppl.* 2005. № 3. (Abstr. 664).
56. Poole C., Gardiner J., Twelves C. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002. Vol. 49. P. 225–234.
57. Popescu R. A., Norman A., Ross P. J. et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years and older // *J. clin. Oncol.* Vol. 24. P. 4085–4091.
58. Potosky A. L., Harlan L. C., Kaplan R. S. et al. Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer // *J. clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 1192–1202.
59. Quasar Collaborative Group: Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 2020–2029.
60. Ramesh H. S., Jain S., Audisio R. A. Implications of aging in surgical oncology // *Cancer J.* 2005. Vol. 11. P. 488–494.
61. Ramesh H. S., Pope D., Gennari R., Audisio R. A. Optimising surgical management of elderly cancer patients // *Wld J. Surg. Oncol.* 2005. № 3. P. 17.
62. Repetto L., Fratino L., Audisio R. A. et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study // *J. clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 494–502.
63. Saltz L. B., Meropol N. J., Loehrer P. J. Sr. et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J. clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 1201–1208.
64. Sanoff H. K., Bleiberg H., Goldberg R. M. Managing older patients with colorectal cancer // *J. clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1891–1897.
65. Scheithauer W., McKendrick J., Begbie S. et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. P. 1735–1743.
66. Schrag D., Cramer L. D., Bach P. B., Begg C. B. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer // *J. nat. Cancer Inst.* 2001. Vol. 93. P. 850–857.
67. Sundararajan V., Mitra N., Jacobson J. S. et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer // *Ann. intern. Med.* 2002. Vol. 136. P. 349–357.
68. Surbone A., Kagawa-Singer M., Terret C., Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper // *Ann. Oncol.* 2007. № 18. P. 633–638.
69. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 968–974.
70. Trimble E. L., Christian M. C. Cancer treatment and the older patient // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. P. 1956–1957.

*G. M. Manihas<sup>1</sup>, G. N. Khrykov<sup>2</sup>, M. D. Khanevich<sup>1</sup>, M. H. Fridman<sup>1</sup>*

**CLINICAL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF THE ELDERLY COLORECTAL CANCER PATIENTS**

<sup>1</sup> City oncologic clinical hospital, 56 pr. Veteranov, St. Petersburg 198255; e-mail: mfridman\_50@mail.ru;

<sup>2</sup> S. M. Kirov Medical-Military Academy, 6 ul. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: ghrykov@pochta.ru

Colorectal cancer (CRC) is one of the commonest malignancies of Western countries, with approximately half the incidence occurring in patients >70 years of age. Elderly CRC patients, however, are insufficient to fully examined, therefore, they receive inadequate treatment and underrepresented in clinical trials. The International Society of Geriatric Oncology created a task force with a view to assessing potential for developing guidelines for the treatment of elderly (geriatric) patients. A review of the evidence presented by the task force members confirmed the paucity of clinical trial data in elderly people and the lack of evidence-based guidelines. However, recommendations have been proposed on the basis of the available data and on the emerging evidence that treatment outcomes for fit, elderly CRC patients can be similar to those of younger patients. This gives hoped that such efforts will pave the way for formal treatment guidelines based upon solid scientific evidence in the future.

**Key words:** *colorectal cancer, colon cancer, rectal cancer, elderly, geriatric, surgical management, chemotherapy*

О. А. Иванова, Е. К. Жильцова, В. Г. Иванов, В. В. Воротников

## ПРИМЕНИМ ЛИ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОК: АРГУМЕНТЫ ЗА И ПРОТИВ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;  
e-mail: olalivanova@yandex.ru

Представлены результаты лечения пожилых больных раком молочной железы в разных центрах, когорта составляет до 1 922 пациентов. Отмечены лучшие показатели выживаемости этой категории при применении стандартных схем лечения (как у основной категории больных). Однако возраст больных (70–80 лет), в большинстве случаев, является барьером при назначении адекватного лечения, 54–98% пациентов не получают стандартного лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, пожилой возраст, стандарт лечения

Общеизвестно, что рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным заболеванием среди женщин в промышленно развитых странах. Характерно также и то, что в 48% случаев он выявляется у пациенток 65 лет и, более чем в 30%, старше 70 лет [1, 12, 13], причем не всегда на ранних стадиях заболевания.

Тем не менее, пациентки этой возрастной категории обычно не включаются (согласно условиям исследования или по умолчанию — нежеланию врача) в клинические исследования по проведению химиотерапии. Таким образом, у этих больных меньше шансов получить соответствующее стандартам лечение, что приводит к снижению как безрецидивной, так и общей выживаемости [3, 14, 16]. Поэтому весьма ценны и важны результаты клинических исследований, проведенных среди больных РМЖ этой возрастной категории.

В клинике университета Ульма (Германия) проведено ретроспективное клиническое исследование когорты из 1 922 пациенток в возрасте не менее 50 лет с РМЖ. Период наблюдения — с 1992 по 2000 г.

Проведен анализ групп пациенток, разделенных по возрасту: 70 лет, 70–74 года, 75–79 лет и 80 лет, по сравнению с пациентками 59–65 лет.

Несмотря на стандарты оперативного лечения в зависимости от размера опухоли, предложенные в Санкт-Галлене [6], пожилые больные под-

вергались мастэктомии чаще (цифры постоянно увеличиваются с возрастом — с 17 до 46%), чем молодые пациентки (6–10%). Лучевую терапию выполняли нечасто у более пожилых больных (в 9% при возрасте менее 70 лет, 14; 32 и 60% в подгруппах 70–74, 75–79 и старше 80 лет, соответственно).

Приверженность к гормональной терапии не менялась значительно в зависимости от возраста (ее получали 86–93% пациенток пожилого возраста и 87–88% более молодых женщин). Что касается химиотерапии, то тут отмечается явная «дискриминация» в зависимости от возраста: ее не получали 54% женщин 70–74 лет, 77% пациенток 75–79 лет и 98% пациенток 80 лет и старше.

При сравнении безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в зависимости от возраста и выполненного лечения, отмечали следующие тенденции. Оба вида выживаемости были практически одинаковы среди молодых и пожилых женщин при сравнении по хирургическому лечению. При изучении связи с лучевым лечением, безрецидивная выживаемость ( $p=0,0281$ ) и общая выживаемость ( $p=0,0220$ ) значительно увеличились у молодых женщин, в то время как этого не наблюдалось у пожилых женщин.

Изучение выживаемости в связи с гормональным лечением, как, впрочем, и с химиотерапевтическим, не выявило существенных отличий в разных возрастных группах.

Среди женщин старшего возраста специально было изучено влияние сопутствующих заболеваний на безрецидивную и общую выживаемость при назначении специального лечения, но никаких существенных различий найдено не было. Результаты этих исследований показали, что стандарты лечения РМЖ применяют, в основном, у женщин до 70 лет. А «бездействие» в применении лучевого лечения имеет сильное негативное влияние на выживаемость во всех группах пациентов.

Ряд авторов, проводящих аналогичные исследования в других развитых странах [6–8, 14], подтверждают, что 13–54 % пациентов старшего возраста не получают стандартного лечения, предусмотренного мировым онкологическим сообществом.

Интересные результаты получены Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [5], сообщившими, что среди женщин 80 лет, которым выполняли органосохранную операцию, лучевую и адъювантную терапию, пятилетняя выживаемость была выше, чем среди пациенток этой же возрастной категории, которым выполняли лишь мастэктомию или мастэктомия и адъювантную терапию.

Ряд исследователей [2, 11] показали, что послеоперационная лучевая терапия (после органосохранной операции) значительно уменьшает частоту местного рецидива. В исследование Trialist's Collaborative Group (ЕВСТСГ) [4] были включены 7 300 женщин, которым выполнена органосохранная операция. Частота местного рецидива в течение пяти лет составила 7 % при применении лучевой терапии, против 26 % в контрольной группе, но пациенты не были стратифицированы по возрасту.

Согласно консенсусу в Санкт-Галлене, при наличии гормончувствительности показано гормональное лечение. Гормональное лечение широко используют у пожилых пациентов. Результаты Н. В. Мусс [10] подтверждают, что 100 % пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость были достигнуты при приеме тамоксифена по сравнению с 89 % при отсутствии его приема ( $p=0,078$ ). Другие исследователи не выявили такой разницы [5], однако они заметили значительное снижение общей и безрецидивной выживаемости при наличии гормональной чувствительности опухоли и отсутствии гормонального лечения у более молодых пациентов (50–55 лет).

Что же касается применения химиотерапии, то некоторые авторы [9] сообщают о значительном снижении смертности у женщин старше 65 лет, а также старше 70 лет, которые получали и химиотерапию. Они предполагают, что возраст сам по себе не должен быть противопоказанием для химиотерапии. Аналогичные результаты сообщили и другие исследователи [11, 15], которые показали, что назначение химиотерапии пожилым больным особенно оправданно при эстрогенотрицательных опухолях. Однако необходимо проводить рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения вышеуказанных результатов, при-

чем с оценкой сопутствующих заболеваний и изучением ограничений, которые не позволяют применять стандарты лечения у данных больных.

Результаты проведенных исследований показывают, что возраст пациенток является (всюду) основным определяющим фактором для выбора лечения. Совершенно очевидно, что после 70 лет очень редко назначают лучевую и химиотерапию.

Стандарты лечения, связанные с ТНМ, при лечении больных пожилого возраста не применяют, что также негативно влияет на их выживаемость.

## Литература

1. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб.: Боргес, 2006. С. 246–247.
2. *Adjuvant! Online*. Available at <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>, accessed April 26, 2010.
3. Dowsett M., Cuzick J., Wale C. et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A. TransATAC study // *J. clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1829–1834.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (ЕВСТСГ). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 29–40.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (ЕВСТСГ). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 1687–1717.
6. Goldhirsch A., Ingle J., Gelber R. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St.Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1319–1320.
7. Hébert-Croteau N., Brisson J., Latreille J. et al. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer // *J. clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 3685–3693.
8. Liu Y., Sanoff H. K., Cho H. et al. Expression of p16INK4a in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging // *Aging Cell*. 2009. Vol. 8. P. 439–448.
9. Muss H. B., Berry D. A., Cirincione C. T. et al.; CALGB Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 360. P. 2055–2065.
10. Muss H. B., Tu D., Ingle J. N. et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial M. A.17 // *J. clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1956–1964.
11. Muss H. B., Woolf S., Berry D. et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer // *J. A.M.A.* 2005. Vol. 293. P. 1073–1081.
12. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at <http://seer.cancer.gov/>, accessed April 26, 2010.
13. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/index.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html), accessed September 21, 2010.
14. Schairer C., Mink P. J., Carroll L. et al. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients // *J. natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96. P.1311–1321.
15. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC3T) with doxorubicin and

cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC3TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [abstract 62]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 9–13, 2009.

16. Walter L. C. Brand R. J. Counsell S. R. et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization // J. A.M. A. 2001. Vol. 285. P. 2987–2994.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 469–471

*O. A. Ivanova, E. K. Zhiltcova, V. G. Ivanov, V. V. Vorotnikov*

**WHETHER TO APPLY THE STANDARD TREATMENT FOR BREAST CANCER IN OLDER PATIENTS:  
ARGUMENTS FOR AND AGAINST**

N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 ul. Leningradskaya, Pesochny, St.Petersburg 197758;  
e-mail: olalivanova@yandex.ru

Data results of treatment of elderly breast cancer patients in different medical centers are provided, cohort up to 1922 patients. Better survival indicators are recorded within this category when using standard treatment plans (the same as for main category of patients). However it has been noticed that in most cases the patients' age (70–80 years) was considered a barrier to prescription the adequate treatment; 54–98% of patients do not receive standard treatment.

**Key words:** *breast cancer, advanced age, standard treatment*

К. И. Процаев<sup>1</sup>, А. Н. Ильницкий<sup>2</sup>, В. В. Кривецкий<sup>1</sup>, Л. Ю. Варавина<sup>3</sup>, Л. В. Колпина<sup>1</sup>,  
С. Г. Горелик<sup>1</sup>, В. В. Фесенко<sup>1</sup>, А. Н. Кривцунов<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: prashchayeu@yandex.ru; <sup>2</sup> Полоцкий государственный университет, 211440 Беларусь, Новополоцк, ул. Блохина, 29; e-mail: a-ilnitski@yandex.ru; <sup>3</sup> Городская клиническая больница № 1 Белгорода, 308000 Белгород, Белгородский пр., 99А; e-mail: varavina@bsu.edu.ru

В настоящее время постоянно увеличивающееся число людей пожилого и старческого возраста не получают в достаточном объеме со стороны служб здравоохранения и органов социальной опеки той медико-социальной помощи, которая им необходима. В данной статье раскрывается сущность такого понятия, как феномен старческой астении. Также представлена характеристика алгоритма специализированного гериатрического осмотра, который включает не только традиционную, но и очень важную для пожилого человека специальную часть, в частности оценку равновесия и походки, выявление состояния питания для объективизации синдрома мальнутриции, оценку состояния психических функций, уровня активности пожилого человека, состояния передвижения, детальное выявление социальных особенностей жизни пожилого человека, качества его жизни. Применение описанного алгоритма позволит значительно повысить качество оказываемой гериатрической помощи за счет объективизации имеющейся у пожилого человека патологии и оценки того объема медико-социальной помощи, в которой он нуждается.

**Ключевые слова:** специализированный гериатрический осмотр, старческая астения

В настоящее время в нашей стране гериатрия является клинической специальностью, которая в наибольшей степени нуждается в серьезной трансформации, формировании понятийного аппарата, выделении специфического объекта воздействия лечебно-реабилитационных мер. Это связано с тем, что всё увеличивающееся число людей пожилого и старческого возраста, присущая им множественность патологии, высокая степень зависимости от социальной среды не находят адекватной помощи и отклика со стороны служб здравоохранения и системы социальной помощи, что диктует необходимость развития специальной гериатрической помощи в соответствии с мировыми подходами.

С этих позиций основной точкой приложения гериатрической службы могут быть пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие феноменом так называемой старческой астении (англ. frailty) [2, 21].

Старческая астения является закономерным конечным этапом жизни человека, который характеризуется следующими проявлениями: развернутая симптоматика возрастных инволютивных изменений; наличие хронических заболеваний, в том числе ассоциированных с возрастом (например, катаракта, пресбиопия, болезнь Альцгеймера и прочее); особенности образа жизни человека старческого возраста (низкий уровень активности, нарушение функциональных стереотипов, искаженное восприятие действительности за счет возрастных изменений центральной нервной системы); влияние условий окружающей среды — социальных (изменение семейного статуса, одиночество, уровня занятости, уход на пенсию), финансово-экономических (низкий уровень пенсий, сниженная доступность продуктов питания); изменение самооценки (зависимость от других людей, снижение самооценки, отсутствие восприятия старения и связанных с ним проблем) [12, 17].

Надо отметить, что описанный феномен старческой астении является следствием и итогом развития характерных именно для пожилого и старческого возраста так называемых гериатрических синдромов, которых, по литературным данным, насчитывается более 65. Основные из них следующие: синдром нарушения передвижения, синдром мальнутриции, синдромы недержания мочи и кала, синдром падений, синдром когнитивного дефицита, нарушений памяти и деменции, синдром дегидратации, синдром возрастного андрогенного дефицита, синдром нарушения адаптации и пр. [10].

С нашей точки зрения, осмотр пациента гериатрического профиля должен быть организован и проведен с точки зрения изложенных подходов.

Специализированный гериатрический осмотр (англ. comprehensive geriatric assessment), по современным представлениям, включает как традиционные меры сбора анамнеза, физикальный осмотр, так и ряд специфических моментов. К ним целесообразно отнести следующие.

*Сбор анамнеза.* Особенностью сбора анамнеза в пожилом и старческом возрасте будет более высокая степень выявления социальной стороны жизни человека, которая имеет важное влияние на его физическое состояние. Особое значение приобретают: выявление особенностей социальных отношений (наличие членов семьи или других людей, которые могут оказывать помощь или ухаживать за пожилым человеком, выявление потребности в направлении в дом престарелых, организации социальной помощи на дому); сбор информации о социальной патологии (синдрома насилия над стариками); выявление условий жизни пожилого человека, доступности пищи, возможности передвигаться, наличие безбарьерной безопасной среды, в том числе в плане профилактики синдрома падений [3]. При сборе анамнеза у гериатрического пациента важно также обратить внимание на статус питания (наличие похудения, объем и характер принимаемой пищи, наличие признаков гериатрических синдромов дегидратации, мальабсорбции, сенильной анорексии); важно выявить наличие часто распространенных в пожилом возрасте синдромов недержания мочи и кала [4, 6]. Также нельзя упустить из виду способность пожилого человека к передвижению (в том числе признаки саркопении, падений в анамнезе, симптомов, которые ограничивают передвижение — боли в суставах, боязнь передвижения, головокружение и пр.); состояние когнитивных функций; фармакологический анамнез (выявление спектра препаратов, которые принимает пациент, а также синдрома полипрагмазии) [5].

*Физикальный осмотр.* Наряду с традиционными подходами к физикальному осмотру человека любого возраста, в гериатрии важно объективизировать позиции, которые имеют значение в формировании старческой астении: причины снижения основных функциональных способностей у человека пожилого и старческого возраста, пути воздействия заболеваний на состояние повседневной активности; влияние функциональных изменений на качество жизни человека пожилого возраста, его

способности к социализации [18]. Подробное описание физикального статуса важно с точки зрения последующего формирования комплекса лечебно-реабилитационных мер, направленных на предупреждение или преодоление феномена старческой астении [27, 29].

*Специализированная часть клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста.* Данная часть осмотра должна быть направлена на объективизацию функциональных возможностей человека пожилого и старческого возраста.

- Оценка равновесия и походки необходима, в первую очередь, для выявления риска падений [7].

- Выяснение состояния питания для объективизации синдрома мальнутриции (недостаточности питания), который встречается у 45 % людей пожилого и старческого возраста. В этой части обследования гериатрического пациента важно применять опросники и шкалы, например Ноттингемский опросник для выявления риска развития синдрома мальнутриции, опросник выявления пищевого режима (Чехия), опросник оценки статуса питания и другие, которые позволяют выявить риск развития и диагностировать имеющийся синдром мальнутриции [2, 9].

- Оценка состояния психических функций — принципиально важная позиция, так как для пожилого человека именно психические нарушения являются одной из главных причин потери способности к самостоятельной жизни [8]. Необходимо провести оценку состояния когнитивных функций, для чего также целесообразно применять специальные тесты (тест Фольштейна, или Mini-mental state examination, тест рисования часов, тест для клинической оценки деменции, когнитивную шкалу для оценки наличия болезни Альцгеймера и прочие); выявить состояние сферы эмоций, для чего может быть применена шкала депрессии пожилого возраста, шкала депрессии Гамильтона, шкала депрессии Бека и другие стандартизированные методики [24, 28].

- Оценка уровня активности пожилого человека особенно важна при синдроме деменции, что может быть проведено при помощи теста Бартела, индекса активности повседневной жизни (ADL-index) [15, 30].

- Оценка состояния передвижения (оценка кинезиологических функций) включает выявление не только нарушений способности к передвижению по соматическим причинам, но и при нервно-психической патологии, например при синдроме

деменции, а также выяснение условий, в которых находится пожилой человек (всевозможные барьеры, ограничивающие передвижение, и т. д.) [16]. Для этого целесообразно применять разные шкалы, например индекс Каца, шкалу оценки функциональной независимости, шкалу оценки ходьбы Ранкина и др. [20]. Не следует забывать также и о хорошо известных тестах, позволяющих оценить способность к передвижению, например тесте с шестиминутной ходьбой [11].

- Выявление социальных особенностей жизни пожилого человека. Здесь важно оценить, насколько он включен в систему социальных отношений, с кем он общается, на кого может положиться [25]. По данным специалистов Гарвардского университета, социальные отношения в пожилом возрасте расцениваются как удовлетворительные в следующих случаях: жизнь в браке или с партнером, очные контакты не менее чем с тремя родственниками или друзьями в месяц, телефонное общение не менее чем с 10 людьми (родственники, друзья, бывшие сослуживцы и пр.) в течение года, участие в церковных богослужениях, посещение социальных мероприятий для людей пожилого и старческого возраста, заинтересованность в жизни общества, например участие в выборах [30]. Для оценки степени социализации пожилого человека также можно применять опросники, например Лого-тест, шкалу Филадельфийского гериатрического центра [13].

- Оценку качества жизни человека пожилого и старческого возраста целесообразно проводить, применяя специальные опросники, например SF-36, EQ-5D, шкалу комплексной оценки качества жизни FACIT, опросник DEMQOL и др. [19, 22].

Применение алгоритма специализированного осмотра гериатрического пациента дает возможность оценить наличие и фазу инволютивных изменений, которые протекают в несколько фаз: асимптомная фаза (инволютивные изменения слабо выражены и не снижают степень активности пожилого человека); манифестная фаза (сочетание инволютивных изменений с хроническими заболеваниями, присущими для человека в пожилом возрасте, снижают степень независимости, вызывают выраженные нарушения жизнедеятельности); фаза формирования инвалидности и старческой астении, для которой характерны выраженные ограничения жизнедеятельности и затруднения самообслуживания; терминальная фаза (развитие выраженных функциональных изменений, что приводит к вы-

нужденному лежачему образу жизни с развитием синдрома длительной иммобилизации) [14, 23].

Наконец, именно описанный алгоритм клинического осмотра пациента дает возможность диагностировать состояние старческой астении, которая включает снижение массы тела не менее чем на 4,5 кг в год, саркопению (снижение мышечной силы по данным объективного осмотра), нарушения походки, низкий уровень двигательной активности, развитие деменции [1, 26].

Таким образом, применение описанного алгоритма специализированного клинического осмотра человека пожилого и старческого возраста позволяет не только объективизировать имеющиеся у него заболевания, но дает возможность оценить степень независимости пожилого человека, что чрезвычайно важно для организации ему адекватной не только медицинской, но и социальной помощи, которые составляют содержание гериатрических мер.

## Литература

1. Basta L. L. Ethical issues in the management of geriatric cardiac patients // *Amer. J. Geriatr. Cardiol.* 2005. № 14(6). P. 331–332.
2. Bey J. S., Huijsman R., Van der Cammen T. J. Delayed discharge of older patients from the Department of Geriatric Medicine of the Erasmus Medical Centre and factors affecting the length of stay; July 2001–June 2002 // *Ned. T. Geneesk.* 2004. № 148(49). P. 2438–2442.
3. Biein B. An older person as a subject of comprehensive geriatric approach // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 2005. № 50. P. 189–192.
4. Cesari M., Onder G., Russo A. et al. Comorbidity and physical function: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area // *Gerontology.* 2006. № 52(1). P. 24–32.
5. Clausen T., Romoren T. I., Ferreira M. Chronic diseases and health inequalities in older persons in Botswana (southern Africa): a national survey // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2005. № 9(6). P. 455–461.
6. Couteur D. G., Hilmer S. N., Glasgow N. et al. Prescribing in older people // *Aust. Fam. Physic.* 2004. № 33(10). P. 777–781.
7. Elon R. D. Perspectives on the future of geriatric medicine // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2006. № 3. P. 197–200.
8. Fine R. L. The imperative for hospital-based palliative care: patient, institutional, and societal benefits // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent).* 2004. № 17(3). № 259–264.
9. Fletcher A. E., Price G. M., Stirling S. L. et al. Population-based multidimensional assessment of older people in UK general practice: a cluster-randomised factorial trial // *Lancet.* 2004. № 364(9446). P. 1667–1677.
10. Fry C. L. Globalization and the experiences of aging // *Geront. Educ.* 2005. № 26(1). P. 9–22.
11. Gendt C., Bilsen J., Vander Stichele R. Do-not-resuscitate policy on acute geriatric wards in Flanders // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2005. № 53(12). P. 2221–2226.
12. Goldstein N. F., Morrison R. S. The intersection between geriatrics and palliative care: a call for a new research agenda // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2005. № 53(9). P. 1593–1598.
13. Hastings S. N., Heflin M. T. A systematic review of interventions to improve outcomes for elders discharged from the emergency department // *Acad. Emerg. Med.* 2005. № 12(10). P. 978–986.

14. Heyland D. K., Dodek P., Rocker G. et al. What matters most in end-of-life care: perceptions of seriously ill patients and their family members // *CMAJ*. 2006. № 6. P. 627–633.
15. Howe J. L., Sherman D. W. Interdisciplinary educational approaches to promote team-based geriatrics and palliative care // *Geront. Geriat. Educ.* 2006. № 26(3). P. 1–16.
16. Lesauskaite V., Macijauskiene J., Rader E. Challenges and opportunities of health care for the aging community in Lithuania // *Gerontology*. 2006. № 52(1). P. 40–44.
17. Lovell M. Caring for the elderly: changing perceptions and attitudes // *J. Vasc. Nurs.* 2006. № 24 (1). P. 22–26.
18. Luttje D. Geriatric medicine in the academic world // *Z. Geront. Geriat.* 2005. № 38. P. 152–155.
19. Mauk K. L., Mauk J. M. Financial gerontology and the rehabilitation nurse // *Rehab. Nurs.* № 31(2). P. 58–62.
20. Mjelde-Mossey L. A. Social work's partnership in community-based stroke prevention for older adults: a collaborative model // *Soc. Work Hlth Care*. 2005. № 42(2). P. 57–71.
21. Nagappan R., Parkin G. Geriatric critical care // *Crit. Care Clin.* 2003. № 19(2). P. 253–270.
22. Nordam A., Sorlie V., Forde R. Integrity in the care of elderly people, as narrated by female physicians // *Nurs. Ethics*. 2003. № 10(4). P. 388–403.
23. Payette H., Shatenstein B. Determinants of healthy eating in community-dwelling elderly people // *Canad. J. Publ. Hlth.* 2005. №3. P. 27–31.
24. Rejeski W. J., Brawley L. R. Functional health: innovations in research on physical activity with older adults // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006. № 38. P. 93–99.
25. Rosin A. J., Van Dijk Y. Subtle ethical dilemmas in geriatric management and clinical research // *J. Med. Ethics*. 2005. № 31(6). P. 355–359.
26. Shenk D., Groger L. Introduction: aging education in a global context // *Geront. Geriat. Educ.* 2005. № 26 (1). P. 1–7.
27. Simpson D., Helm R., Drewniak T. et al. Objective Structured Video Examinations (OSVEs) for geriatrics education // *Geront. Geriat. Educ.* 2006. № 26(4). P. 7–24.
28. Tomasovic N. Geriatric-palliative care units model for improvement of elderly care // *Coll. Antropol.* 2004. № 29 (1). P. 277–282.
29. Tumosa N., Morley J. E. The use of games to improve patient outcomes // *Geront. Geriat. Educ.* 2006. № 26(4). P. 37–45.
30. Wong R. Y., Lee P. E. Teaching physicians geriatric principles: a randomized control trial on academic detailing plus printed materials versus printed materials only // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. № 59(10). P. 1036–1040.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 472–475

K. I. Prashchayeu<sup>1</sup>, A. N. Ilnitski<sup>2</sup>, V. V. Krivetski<sup>1</sup>, L. Y. Varavina<sup>3</sup>, L. V. Kolpina<sup>1</sup>,  
S. G. Gorelik<sup>1</sup>, V. V. Fesenko<sup>1</sup>, A. N. Krivtsunov<sup>1</sup>

#### THE DETAILS OF CLINICAL EXAMINATION OF ELDERLY

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University, 85 ul. Pobedy, Belgorod 308015; e-mail: prashchayeu@yandex.ru;

<sup>2</sup> Polotsk State University, 29 ul. Blokhina, Novopolotsk 211440, Belarus; e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;

<sup>3</sup> Municipal Clinical Hospital № 1 of Belgorod, 99A Belgorodsky pr., Belgorod 308000; e-mail: varavina@bsu.edu.ru

At present, the ever-increasing number of persons of elderly and senile age does not receive from health and social care agencies sufficient volume of health services and social care they require. This article reveals the essence of such a concept as the phenomenon of senile asthenia. It also describes the characteristic of the algorithm of the specialized geriatric examination of elderly patients, which includes not only traditional but also very important for an elderly person special part, in particular, balance and gait assessment, identification of nutritional status to objectify the syndrome of malnutrition, assessment of mental function, activity level of an elderly person, the state of movement, a detailed identification of the social features of life of an elderly person, the quality of his life. The application of this algorithm will significantly improve the quality of geriatric care provided through the objectification of the pathology in the elderly person and assessment of the volume of medical and social care he needs.

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

*В. Г. Гомберг, А. П. Рыжак, Р. В. Лютов*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНОГО ГЕРОПРОТЕКТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: galina@gerontology.ru

Проведено клиническое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения пептидного биорегулятора мочевого пузыря препарата «Читомур®» для лечения мужчин старших возрастных групп с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Оценивали влияние препарата на основные уродинамические показатели, динамику симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, объем предстательной железы и качество жизни мужчин 62–83 лет с этим заболеванием. Установлено, что курсовое применение пептидного биорегулятора Читомура® у пациентов пожилого и старческого возраста с ДГПЖ достоверно улучшает основные параметры мочеиспускания, что сопровождается повышением качества жизни. Достигнутое улучшение показателей уродинамики и качества жизни не снижается в течение месяца после окончания курса лечения. При исследовании не выявлено побочного действия препарата, что важно для пациентов старших возрастных групп и существенно отличает его от общепринятых лекарств.

**Ключевые слова:** *мужчины пожилого и старческого возраста, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, пептидный биорегулятор мочевого пузыря, показатели уродинамики, качество жизни*

В структуре урологических заболеваний мужчин старших возрастных групп значительное место занимает доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [11]. В связи с неуклонным увеличением доли людей пожилого и старческого возраста в структуре населения развитых стран, проблема ДГПЖ с каждым годом будет приобретать все большую остроту. Первые признаки ДГПЖ, по данным 1 075 исследований S. J. Berry и соавт. (1984) [12], обнаружили у 8 % мужчин 31–40 лет. Затем частота этой патологии быстро нарастает и достигает у мужчин старше 61 года 70 % и больше. После 90 лет частота ДГПЖ может достигать 90 %. В структуре заболеваний

почек и мочевыводящих путей на долю этого заболевания у мужчин приходится до 74 % [8]. При профилактическом обследовании мужчин старше 50 лет ДГПЖ обнаруживают в 10–15 % случаев, однако клинические проявления болезни наблюдаются далеко не у всех [6]. У 94 % мужчин 60 лет и старше имеет место в той или иной степени увеличение предстательной железы [9]: при обследовании 648 мужчин 50–86 лет ДГПЖ была диагностирована у 242 (37,34 %), в том числе у 11,3 % мужчин 50–59 лет, у 36,5 % мужчин 60–69 лет, у 42,8 % мужчин 70–79 лет и у 94 % мужчин 80 лет и старше. Следует отметить, что ДГПЖ существенно ухудшает качество жизни мужчин пожилого и старческого возраста и затрудняет лечение сопутствующих заболеваний [10].

Таким образом, поиск новых эффективных средств для профилактики и лечения больных с ДГПЖ является важной задачей современной урологии и геронтологии в связи с высокой распространенностью этого заболевания среди мужчин старших возрастных групп. Существует опыт применения пептидных биорегуляторов для лечения урологических заболеваний [1–3]. В работе В. В. Барабанова и соавт. было показано, что пептидный биорегулятор предстательной железы Простатилен оказывал нормализующее действие на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря [4].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности применения пептидного биорегулятора Читомура® на основе экстракта из мочевого пузыря телят для лечения мужчин пожилого и старческого возраста с ДГПЖ.

## Материалы и методы

В слепое рандомизированное исследование были включены 50 пациентов 62–83 лет (средний возраст  $69,56 \pm 0,9$  года) с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы с давностью заболевания 5 мес–9 лет, которые отвечали критериям включения: наличие симптоматической и морфологически подтвержденной ДГПЖ при уровне простатического специфического антигена более 4 нг/мл, но менее 10 нг/мл; выраженность симптомов по шкале I-PSS более 7 баллов,  $Q_{max}$  более 5 и менее 15 мл/с, объем остаточной мочи не более 200 мл, объем простаты более 25 см<sup>3</sup>. Критериями исключения являлись: хирургические вмешательства на органах малого таза, термотерапия; лучевая терапия органов таза; склероз шейки мочевого пузыря; увеличение средней доли простаты; стриктура уретры; осложненное течение ДГПЖ (в том числе камни и дивертикулы мочевого пузыря, рецидивирующая мочевиная инфекция, ХПН, нарушение функции верхних мочевых путей); онкологические заболевания (в том числе рак простаты); значимые кардио- или цереброваскулярные нарушения; психические заболевания и поражения центральной нервной системы; диабетическая нейропатия; нейрогенные расстройства мочеиспускания; почечная, печеночная недостаточность; другие угрожающие жизни состояния; прием препаратов, влияющих на качество мочеиспускания, к моменту исследования или менее чем за 2 мес до него (ингибиторы 5-альфа-редуктазы,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, растительные экстракты, холинолитики, антидепрессанты, диуретики). Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пятьдесят пациентов, отвечающих критериям включения, методом рандомизации были разделены на две группы: 20 пациентов составили контрольную группу, им назначили плацебо в капсулах; 30 пациентов составили основную группу, им назначили пептидный биорегулятор Читомур® (Свидетельство о государственной регистрации № RU 77.99.11.003.Е. 006721.04.12) по 2 капсулы (по 0,01 г) во время еды 2 раза в день в течение 15 дней.

Оценивали влияние курсового применения Читомура® на степень выраженности симптомов ДГПЖ с использованием шкалы международной системы суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS-Q), по данным УЗИ простаты, урофлоуметрии, определения объема остаточной мочи [5].

Анализ проводили до лечения, после окончания курса применения препарата (16-й день), а также через 1 мес после его завершения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным программам для персональных компьютеров с использованием специализированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований (Statistica 5.0 и Microsoft Excel), обеспечивающих выполнение общепринятых математико-статистических методов.

## Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что все пациенты имели сопутствующие заболевания, в том числе гипертоническую болезнь I–II степени (46 % пациентов), ИБС — 40 % пациентов, хронический гастрит (14 % пациентов), сахарный диабет 2-го типа (10 % пациентов) и другие; некоторые пациенты имели два сопутствующих заболевания и более.

Большинству пациентов (98 %) ранее уже проводили медикаментозное лечение ДГПЖ, чаще всего применяли  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (55 % — 28 пациентов) и фитопрепараты (25 % — 13 пациентов).

По данным проведенного исследования, параметры клинических и биохимических анализов крови у пациентов обеих групп колебались в пределах физиологических нормативов. В общем анализе мочи исследование таких параметров, как уровень белка, удельного веса, содержания бактерий в поле зрения, рН, лейкоцитов и эритроцитов не выявило достоверных изменений у всех пациентов, что соответствовало критериям включения и исключения. У всех пациентов уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови составлял 4,12–7,45 нг/мл (среднее значение  $5,38 \pm 1,14$  нг/мл), что также соответствовало критериям включения. По данным УЗИ, средний объем предстательной железы составил  $58,62 \pm 6,54$  см<sup>3</sup> (44,6–87,8 см<sup>3</sup>). В процессе лечения и дальнейшего наблюдения достоверной динамики объема простаты выявлено не было.

Основными параметрами, используемыми для оценки терапевтического эффекта применения препарата «Читомур®», были показатели урофлоуметрии и объема остаточной мочи, характеризующие степень нарушения мочеиспускания на фоне развития ДГПЖ. При анализе данных урофлоуметрии использовали показатель максимальной объемной

скорости потока мочи (при объеме мочеиспускания более 150 мл) как единственный показатель, достоверно суммарно отражающий изменения функционального состояния детрузора (тонус, сократительная активность) и проходимость (резистентность) мочеиспускательного канала. Динамика значений максимальной объемной скорости потока мочи представлена в *табл. 1*.

Очень важную положительную динамику наблюдали в основной группе пациентов по объективным параметрам мочеиспускания. Максимальная объемная скорость потока мочи увеличилась на 42,7% с  $8,9 \pm 0,8$  до  $12,7 \pm 0,8$  мл/с через 14 дней. Через месяц после лечения скорость уменьшилась до  $10,36 \pm 0,9$  мл/с, оставаясь выше исходной на 16,4%. Все изменения статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Объем остаточной мочи сократился более чем в 3 раза — с  $77,4 \pm 16,1$  до  $23,2 \pm 8,9$  мл через 14 дней от начала применения препарата. Через месяц после лечения объем остаточной мочи увеличился до  $48,7 \pm 10,5$  мл, но был меньше, чем до лечения, на 41,1% ( $p < 0,001$ ). Такая стойкая положительная динамика свидетельствует о стимулирующем действии на мышечный тонус мочевого пузыря Читомура<sup>®</sup>, терапевтическое действие которого продолжается и после прекращения курса лечения.

В контрольной группе пациентов, получавших плацебо, достоверной динамики объективных параметров мочеиспускания выявлено не было.

При оценке результатов анкетирования пациентов, параметрами эффективности терапии, используемыми при статистическом анализе данных исследования для оценки степени выраженности обструктивной и ирритативной симптоматики ДГПЖ, являлись баллы по шкале IPSS-Q. Результаты проведенного анкетирования приведены в *табл. 2*.

В процессе лечения в основной группе пациентов суммарный балл IPSS снизился на 24,1% с  $17,4 \pm 0,9$  до  $13,2 \pm 1,2$  через 14 дней. Через месяц после лечения балл IPSS увеличился до  $15,7 \pm 1,1$  (на 15,9%), при этом оставаясь на 9,8% меньше исходного. Индекс оценки качества жизни (QoL), соответственно, улучшился на 27,3% с  $3,3 \pm 0,2$  до  $2,4 \pm 0,3$ . Через месяц сохранялось улучшение на 15,2% от исходного уровня (до  $2,8 \pm 0,3$ ).

В контрольной группе пациентов суммарный балл IPSS снизился с  $17,4 \pm 0,9$  до  $15,6 \pm 2,2$  через 14 дней на 10,3%, что вполне обусловлено плацебо-эффектом. Соответственно, через месяц после лечения суммарный балл IPSS даже немного превысил исходный уровень. Индекс оценки каче-

Таблица 1

**Динамика значений максимальной объемной скорости потока мочи у пациентов пожилого и старческого возраста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Показатель	До лечения	После лечения		Через месяц после окончания лечения	
		плацебо	Читомур <sup>®</sup>	плацебо	Читомур <sup>®</sup>
Максимальная объемная скорость потока мочи $Q_{max}$ , мл/с	$8,9 \pm 0,8$	$9,4 \pm 1,4$	$12,7 \pm 0,8^{*,**}$	$8,3 \pm 1,7$	$10,36 \pm 0,9^*$
Средняя объемная скорость потока мочи $Q_{ave}$ , мл/с	$4,1 \pm 0,7$	$4,2 \pm 1,6$	$4,7 \pm 1,3$	$3,9 \pm 1,7$	$4,4 \pm 1,5$
Объем остаточной мочи, мл	$77,4 \pm 16,1$	$72,1 \pm 19,2$	$23,2 \pm 8,9^{*,**}$	$69,8 \pm 13,7$	$48,7 \pm 10,5^{*,**}$

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: \*  $p < 0,001$  по сравнению с показателем до лечения; \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с показателем у пациентов контрольной группы

Таблица 2

**Динамика показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (по опроснику IPSS-Q)**

Показатель	До лечения	После лечения		Через месяц после окончания лечения	
		плацебо	Читомур <sup>®</sup>	плацебо	Читомур <sup>®</sup>
Суммарный балл IPSS	$17,4 \pm 0,9$	$15,6 \pm 2,2$	$13,2 \pm 1,2^{*,**}$	$17,9 \pm 3,1$	$15,7 \pm 1,1^*$
Индекс оценки качества жизни QoL	$3,3 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,3^*$	$3,2 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,3^*$

ства жизни (QoL) изменялся в контрольной группе аналогично.

Анализ полученных данных клинического исследования показывает, что применение препарата «Читомур®» в суточной дозе 4 капсулы (0,04 г) во время еды в течение 15 дней в качестве монотерапии ДГПЖ в среднем на 24 % снижает обструктивную и ирритативную симптоматику. Данный положительный эффект может быть объяснен специфическим органотропным действием основного вещества препарата на мочевой пузырь, способствующего улучшению метаболизма в его клетках и стимулированию мышечного тонуса детрузора, который играет важную роль в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных с ДГПЖ [7]. Такой патогенетический механизм действия Читомура® подтверждает и наблюдаемая положительная динамика, продолжающаяся в течение месяца по окончании курса лечения.

Увеличение максимальной объемной скорости потока мочи на 42,7 % в конце курса лечения параллельно с уменьшением более чем в 3 раза объема остаточной мочи свидетельствуют о значительном снижении инфравезикальной обструкции в результате действия Читомура®. Именно улучшением состояния детрузора, играющего значительную роль в патогенезе ДГПЖ, можно объяснить такое выраженное повышение мышечного тонуса мочевого пузыря, которое продолжалось и после окончания приема препарата.

Результаты анкетирования пациентов показывают, что применение Читомура® практически одинаково улучшает обструктивную и ирритативную симптоматику. При этом изменение QoL на 27 % говорит о значительном повышении качества жизни пациентов в результате лечения.

В контрольной группе пациентов, получавших плацебо, не зарегистрировано существенной динамики в процессе лечения и через месяц после его окончания. Различия показателей в основной и контрольной группах статистически достоверны.

За время наблюдения у пациентов, получавших Читомур®, нежелательных явлений выявлено не было, что, наряду с отсутствием статистически достоверных отрицательных изменений клинических и биохимических параметров крови и мочи, свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

## Заключение

Полученные в результате клинического открытого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата «Читомур®» данные убедительно показывают, что его применение в суточной дозе 4 капсулы (0,04 г) в течение 15 дней у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы улучшает параметры мочеиспускания, снижает обструктивную и ирритативную симптоматику, значительно повышает качество жизни. Этиопатогенетический механизм действия препарата на доброкачественную гиперплазию предстательной железы проявляется в сохранении положительной динамики через месяц по окончании курса лечения. Терапия Читомуром® хорошо переносится, благоприятно воспринимается пациентами и может быть рекомендована при неосложненных формах доброкачественной гиперплазии предстательной железы вне зависимости от сопутствующих заболеваний для периодического курсового лечения.

Курс лечения Читомуром® может быть показан в следующих случаях: замена фитопрепаратов у пациентов с умеренно выраженной симптоматикой; альтернатива  $\alpha_1$ -адреноблокаторам у пациентов, склонных к гипотензии; дополнение к терапии при хронической задержке мочи в случае невозможности оперативного лечения.

Таким образом, применение нового пептидного биорегулятора Читомура® является эффективным, перспективным и безопасным для пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих нарушением мочеиспускания, обусловленным доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

## Литература

1. Аль-Шукри С. Х., Бобков Ю. А., Горбачев А. Г., Ткачук В. Н. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. 2006. № 6. С. 32–36.
2. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Кузьмин И. В., Хавинсон В. Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб.: Наука, 1996.
3. Аль-Шукри С. Х., Петрищев Н. Н., Горбачев А. Г. и др. Влияние простатилена на показатели гемостаза при хроническом простатите (клинико-экспериментальное исследование) // Урол. и нефрол. 1997. № 3. С. 38–41.
4. Барабанова В. В., Горбачев А. Г., Парастаева М. М., Хавинсон В. Х. Влияние пептидов предстательной железы на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря // Физиол. журн. 1993. Вып. 79. № 2. С. 90–96.
5. Вишневецкий Е. Л., Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б. и др. Урофлоуметрия. М.: Печатный город, 2004.
6. Лопаткин Н. А., Ройланс П. Дж., Стонер Э. Длительное лечение больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы проскарком // Урол. и нефрол. 1996. № 1. С. 2–4.

7. Лоран О. Б., Вишневский Е. Л., Вишневский А. Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урол. и нефрол. 1996. № 6. С. 33–37.

8. Попов М. Г. Лечение больных аденомой предстательной железы в поздней стадии // Урол. и нефрол. 1988. № 4. С. 68–75.

9. Родоман В. Е., Авдошин В. П., Першин С. В. Аденома предстательной железы. М.: РУДН, 1993.

10. Сивков А. В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы // В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н. А. Лопаткина. М., 1997. С. 67–83.

11. Barry M. J. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia // Urol. Clin. North Amer. 1990. Vol. 17. № 3. P. 495–507.

12. Berry S. J., Coffey D. S., Walsch P. C., Ewing L. L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age // J. Urol. 1984. Vol. 132. P. 474–479.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 476–480

*V. G. Gomberg, A. P. Ryzhak, R. V. Lyutov*

**PEPTIDE GEROPROTECTOR APPLICATION FOR TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH PROSTATIC HYPERPLASIA**

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Peterburg 197110; e-mail: galina@gerontology.ru

The blind randomized placebo-controlled study of the efficacy of bladder peptide bioregulator Chitomur® for the treatment of older age groups of men with benign prostatic hyperplasia was conducted. The effect of the drug on the main urodynamic parameters, symptoms dynamic of the lower urinary tract function disturbances, prostate volume and the quality of life of men with benign prostatic hyperplasia in age from 62 to 83 years was evaluated. It was found that the course application of peptide bioregulator Chitomur® in elderly and senile patients with benign prostatic hyperplasia significantly improves the basic parameters of urination. That was accompanied by improved quality of life of the patients. The achieved improvement of urodynamic parameters and quality of life does not reduce during the month following the end of treatment. No adverse effects of the drug were found during the study, which is important for elderly patients and distinguishes it from the conventional drugs used for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia.

**Key words:** *elderly and senile males, benign prostatic hyperplasia, bladder peptide bioregulator, urodynamic parameters, quality of life*

М. В. Авдеева<sup>1,2</sup>, В. Б. Войтенков<sup>2</sup>, И. Г. Самойлова<sup>2</sup>

## СПЕЦИФИКА ВЕРИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский педиатрический университет, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; e-mail: spb@gpma.ru;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9; e-mail: niidi@niidi.ru

В статье приводятся сведения о результатах популяционного аппаратно-программного тестирования населения Санкт-Петербурга в Центре здоровья. Показано, что среди контингента молодого, зрелого и среднего возраста имеется высокая распространенность кардиометаболических факторов риска (56,66; 51,18; 41,04%), в то время как среди лиц пожилого и старческого возраста наблюдается высокая распространенность хронических кардиометаболических заболеваний (80,65; 90,70%). С возрастом наблюдали прогрессирующее ухудшение клинико-функциональных параметров, ответственных за формирование риска развития кардиометаболических заболеваний. В частности, отмечали рост таких параметров, как АД ( $p < 0,01$ ), ИМТ ( $p < 0,01$ ) и уровень общего холестерина ( $p < 0,01$ ). Для оптимизации первичной профилактической помощи населению требуется создание условий, позволяющих увеличить посещаемость Центров здоровья со стороны лиц молодого и зрелого возраста, что обеспечит более раннее выявление факторов риска и позволит реализовать комплекс мер первичной профилактики социально значимых кардиометаболических заболеваний.

**Ключевые слова:** Центр здоровья, первичная профилактика, факторы кардиометаболического риска, возрастной фактор, сердечно-сосудистые заболевания

Возраст является одним из ключевых факторов риска, непосредственно влияющих на состояние здоровья человека и развитие хронических заболеваний. С недавнего времени данный фактор риска, который традиционно на протяжении многих лет считался неуправляемым, принято рассматривать как корригируемый. При этом основное внимание при управлении возрастным фактором риска уделяется модификации образа жизни и устранению кардиометаболических факторов риска [8].

Вместе с тем, эффективность предотвращения заболеваемости и смертности от социально значимых неинфекционных заболеваний во многом зависит от политики в сфере охраны здоровья на-

селения и от объема инвестиций в мероприятия по борьбе с ними [6, 7, 10]. Так, в последние два десятилетия в развитых странах отмечено снижение смертности от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний. Это стало возможным благодаря своевременному выявлению кардиометаболических факторов риска и адекватному лечению имеющихся сердечно-сосудистых болезней, что инициировало сокращение доли фатальных сердечно-сосудистых событий, однако резко возросли суммы, потраченные на последующее лечение, реабилитацию, патронаж на дому и др. [5, 9].

В нашей стране профилактика кардиометаболических заболеваний возложена на новые структурные подразделения лечебно-профилактических учреждений здравоохранения — Центры здоровья. Главной задачей действующих Центров здоровья является массовая информационно-просветительская работа среди населения и повышение культуры поведения по сохранению и укреплению индивидуального здоровья для первичной профилактики таких социально значимых неинфекционных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет, ИБС [1].

Цель исследования — научное обоснование путей оптимизации первичной профилактики в Центрах здоровья на основе научного анализа влияния возрастного фактора на развитие хронических кардиометаболических заболеваний.

### Материалы и методы

Всего обследованы 2 007 человек (средний возраст  $50,80 \pm 16,54$  года). Возрастная структура обследованного населения по классификации ВОЗ распределилась следующим образом: молодой возраст (18–29 лет) — 14,6% ( $n=293$ );

зрелый (30–44 года) — 16,84 % ( $n=338$ ); средний (45–59 лет) — 33,63 % ( $n=675$ ); пожилой (60–74 года) — 30,64 % ( $n=615$ ); старческий (75–89 лет) — 4,29 % ( $n=86$ ).

Для комплексной оценки кардиометаболического риска проводили следующее комплексное обследование: тестирование на аппаратно-программном комплексе «Экспресс-здоровье» и скрининг-оценка уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма; экспресс-оценка состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей на приборе «Кардиовизор-06с»; экспресс-анализ общего холестерина и глюкозы крови натошак на приборе «CardioChek PA»; анализ внутренних сред организма (процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани) на биоимпедансметре КМ-АР-01 «Диамант-Аист»; ангиологический скрининг с автоматическим измерением АД и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Прибор «Кардиовизор-06с» анализирует вариабельность сердечного ритма на основе балльной оценки от 0 до 9 степени показателя активности регуляторных систем (ПАРС), характеризующего напряженность регуляторных систем вегетативной нервной системы (ВНС) и адаптационные возможности организма, что дает возможность выявления предрасположенности к функциональным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы [3]. Кроме того, «Кардиовизор-06с» осуществляет неинвазивный контроль функционального состояния сердца, основанный на компьютерном расчете и 3D-визуализации «портретов сердца». Прибор регистрирует ЭКГ-сигнал, анализируя низкоамплитудные хаотические осцилляции, которые отражают электрофизиологическое состояние кардиомиоцитов. Метод дисперсионного картирования ЭКГ помогает в выявлении лиц с диагностически значимыми изменениями сердечно-сосудистой системы, что является важным при проведении скрининговых обследований [1, 2].

Факторами кардиометаболического риска считали уровень глюкозы капиллярной крови натошак  $\geq 5,6$  ммоль/л; уровень холестерина капиллярной крови натошак  $\geq 5,2$  ммоль/л; ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>; уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. [4].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета Statistica (6.0).

### Результаты и обсуждение

Проанализирована распространенность кардиометаболических факторов риска социально

значимых неинфекционных заболеваний в разных возрастных группах. По результатам аппаратно-программного тестирования, среди контингента молодого возраста идентифицировано наиболее высокое количество кардиометаболических факторов риска (II группа здоровья), чем без факторов риска (I группа здоровья) и с хроническими кардиометаболическими заболеваниями (III группа здоровья), соответственно, 56,66 vs 38,23; 5,12 %,  $p < 0,01$ . Среди лиц зрелого возраста также чаще верифицировали факторы кардиометаболического риска по сравнению с категориями лиц, имеющими I и III группы здоровья (соответственно, 51,18 vs 23,08; 25,74 %,  $p < 0,01$ ). Начиная со среднего возраста, отмечали перераспределение по группам здоровья в сторону увеличения процентного соотношения лиц с хроническими кардиометаболическими заболеваниями (соответственно, 55,26 vs 41,04; 3,70 %,  $p < 0,01$ ). У большинства лиц пожилого (соответственно, 80,65 vs 17,24; 2,11 %,  $p < 0,05$ ) и старческого возраста (соответственно, 90,70 vs 9,30; 0 %,  $p < 0,01$ ) имелись хронические кардиометаболические заболевания, ассоциированные с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

С возрастом наблюдали прогрессирующее ухудшение клинко-функциональных параметров, ответственных за формирование риска развития кардиометаболических заболеваний (таблица).

В частности, с возрастом наблюдали значительное повышение уровня САД ( $p < 0,01$ ), ДАД ( $p < 0,01$ ) и ИМТ ( $p < 0,01$ ), наиболее высокие параметры которых зарегистрированы в пожилом и старческом возрасте. Помимо этих изменений, с возрастом отмечали и прогрессивное повышение такого прогностически неблагоприятного фактора риска, как уровень общего холестерина ( $p < 0,01$ ). Возрастные изменения клинко-функциональных параметров нашли отражение и на среднем количестве идентифицированных кардиометаболических факторов риска, наиболее высокий уровень которых зарегистрирован среди населения старческого возраста ( $p < 0,01$ ). Под воздействием возрастного фактора и кардиометаболических факторов риска наблюдали повышение ригидности артериального русла. В частности, исследование показало, что по сравнению с контингентом молодого возраста в более старших возрастных группах имело место снижение значения ЛПИ ( $p < 0,01$ ). Из-за возрастного фактора, а также негативного воздействия кардиометаболических факторов риска отмечали ухудшение электрофизиологических свойств кар-

## Характеристика клинико-функциональных параметров возрастных групп

Показатель, $M \pm \sigma$	Возрастные группы, лет				
	18–29, $n=293$	30–44, $n=338$	45–59, $n=675$	60–74, $n=615$	75–89, $n=86$
Возраст, годы	21,97±3,70	37,36±4,41**	52,90±4,24**	65,59±4,36**	79,51±3,66**
САД, мм рт. ст.	115,42±13,56	120,81±17,53**	131,55±21,82**	141,75±21,80**	144,30±23,83**
ДАД, мм рт. ст.	75,68±10,07	81,03±12,31**	86,53±11,82**	87,38±11,66**	85,12±10,43**
ЧСС, уд/мин	75,79±12,71	76,09±11,93	73,47±11,53	73,21±12,02*	71,95±8,98
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,31±4,13	25,59±5,36**	28,79±5,34**	29,07±5,57**	27,81±4,43
Глюкоза, ммоль/л	5,21±1,22	4,83±0,84**	5,14±1,56	5,33±1,37	5,32±1,37
Холестерин, ммоль/л	4,73±1,33	4,92±1,13	5,95±4,04**	5,88±1,54**	5,76±1,33**
Индикатор «миокард»	14,11±4,37	14,45±3,09	15,74±5,32**	18,38±10,82**	18,80±8,73**
Индикатор «ритм»	26,21±18,48	26,62±19,68	33,64±18,66**	36,56±19,12**	31,20±17,83**
ПАРС, баллы	2,84±2,38	3,41±2,45**	3,65±2,24**	4,40±2,24**	5,31±2,30**
ЛПИ	1,17±0,05	1,12±0,12**	1,02±0,15**	0,99±0,17**	1,01±0,28**
$N$ кардиометаболический фактор риска	0,95±0,94	1,28±1,08**	2,24±1,01**	2,56±1,03**	2,65±0,90**

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с группой 18–29 лет

диомиоцитов. В частности, на данное обстоятельство указывает существенное повышение индикатора «миокард» в старших возрастных группах по сравнению с возрастным контингентом молодого и зрелого возраста ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что с возрастом заметно изменяются функциональные параметры, характеризующие деятельность ВНС и сбалансированность вегетативной регуляции сердечного ритма. В частности, результаты проведенного статистического анализа показали, что у контингента зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с группой лиц молодого возраста имело место существенное напряжение вегетативной регуляции сердечного ритма. О возрастном напряжении вегетативной регуляции сердечной деятельности свидетельствовало повышение суммы баллов по шкале ПАРС, которую используют для интегральной оценки функционального состояния ВНС ( $p < 0,01$ ).

Согласно результатам дисперсионного анализа, с 45-летнего возраста отмечено прогрессивное ухудшение вегетативной регуляции сердечной деятельности, которое приобретало наиболее выраженный характер в период 45–50 лет и достигало максимума к 60-летнему возрасту (рис. 1). Вместе с тем, несбалансированность вегетативной регуляции сердечного ритма может являться провоцирующим фактором, инициирующим развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ результатов тестирования индикатора «ритм» показал, что возрастное изменение вегетативной регуляции сердечного ритма характеризу-

валось снижением сбалансированности сердечного ритма в сторону повышения его лабильности.

Следует отметить, что индикатор «ритм» также является одним из маркеров аритмогенности миокарда. Результаты статистического анализа показали, что индикатор «ритм» в группах среднего, пожилого и старческого возраста оказался достоверно выше по сравнению с контингентом лиц молодого и зрелого возраста ( $p < 0,01$ ). Наиболее высокие средние значения индикатора «ритм» наблюдали в группе пожилого возрастного контингента. Необходимо отметить, что в группе лиц

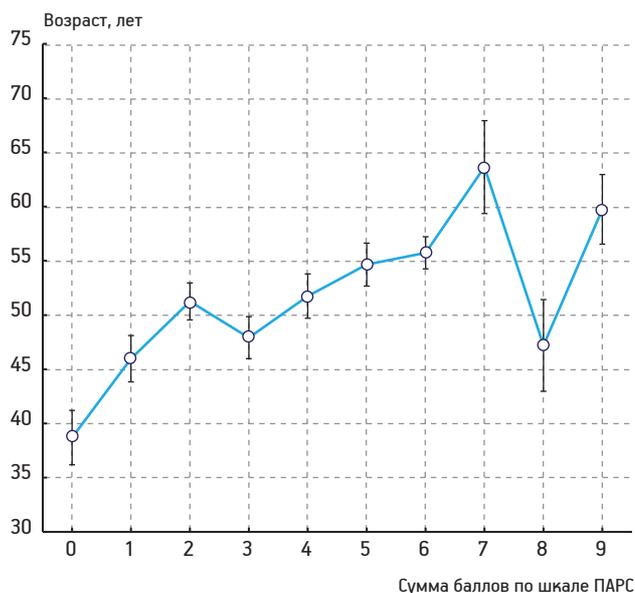


Рис. 1. Возрастная динамика баллов по шкале показателя активности регуляторных систем (ПАРС) в генеральной совокупности наблюдений

старческого возраста значение индикатора «ритм» несколько снизилось, что отчасти обусловлено приемом антиангинальной терапии, стабилизирующей частоту сердечного ритма ( $\beta$ -блокаторы).

Проанализирована возрастная динамика распространенности разных кардиометаболических факторов риска (рис. 2). Из представленных данных видно, что с возрастом растет распространенность кардиометаболических факторов риска. Так, по сравнению с молодым контингентом в возрастных группах зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста существенно выше процентное соотношение такого фактора риска, как уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. (соответственно, 18,77% ( $n=55$ ) vs 33,73% ( $n=114$ ); 58,96% ( $n=398$ ); 74,80% ( $n=460$ ); 77,91% ( $n=67$ ),  $p < 0,01$ ). Вместе с тем, в среднем, пожилом и старческом возрасте достоверно выше распространенность гиперхолестеринемии по сравнению с контингентом молодого и зрелого возраста (соответственно, 62,52% ( $n=422$ ); 65,85% ( $n=405$ ); 63,95% ( $n=55$ ) vs 29,35% ( $n=86$ ); 30,77% ( $n=104$ ),  $p < 0,01$ ). С возрастом наблюдали отчетливую динамику роста распространенности отклонения ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Так, в молодом возрасте распространенность отклонения ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> оказалась минимальной по сравнению с возрастным контингентом зрелого, среднего, пожилого и стар-

ческого возраста (соответственно, 19,12 ( $n=56$ ) vs 47,35% ( $n=160$ ); 75,7% ( $n=511$ ); 76,59 ( $n=471$ ); 72,09 ( $n=62$ ),  $p < 0,01$ ).

Одной из клинико-функциональных особенностей контингента молодого возраста, выявленных в процессе аппаратно-программного тестирования, являлась относительно высокая распространенность таких факторов риска, как гипергликемия (28,33%) и гиперхолестеринемия (29,35%). Данное обстоятельство, вероятнее всего, обусловлено нерациональным питанием и плохим его качеством, организованным непосредственно на рабочем и учебном месте. Однако наиболее высокую распространенность гипергликемии все же наблюдали среди лиц старческого возраста, ее частота оказалась достоверно выше, чем среди контингента зрелого возраста ( $p < 0,05$ ), в остальных случаях достоверных различий получено не было.

Для изучения результативности идентификации разных кардиометаболических факторов риска проведена сравнительная оценка их структуры в зависимости от возрастного фактора. Распространенность ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> заметно прогрессировала с возрастом. В основном, случаи отклонения ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ассоциировались с присутствием избыточной массы тела. Так, установлено, что, по сравнению с контингентом молодого возраста, в более старших возрастных группах заметно возросла доля лиц с избыточной массой тела (соответственно, 15,02 vs 29,58; 40,44; 38,70; 46,51%,  $p < 0,01$ ). Кроме того, с возрастом также отмечали тенденцию увеличения распространенности разных форм ожирения, однако данные изменения оказались недостоверными ввиду малого количества наблюдений ( $p > 0,05$ ).

Среди лиц молодого (соответственно, 8,87 vs 9,56%,  $p > 0,05$ ) и зрелого возраста (соответственно, 13,61 vs 13,91%,  $p > 0,05$ ) структура такого фактора риска, как АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст., представлена, в основном, идентификацией разных предгипертонических состояний — впервые зарегистрированного повышения АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или высокого нормального АД, в то время как у лиц среднего, пожилого и старческого возраста структура этиологических причин, инициировавших повышение АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст., представлена иначе. Так, установлено, что среди лиц среднего (соответственно, 31,70 vs 12,74; 14,52%,  $p < 0,01$ ), пожилого (соответственно, 60,98 vs 8,13; 5,69%,  $p < 0,01$ ) и старческого возраста (соответственно, 69,77 vs 5,81; 2,33%,  $p < 0,01$ ) в структуре этиологических причин, инициирующих

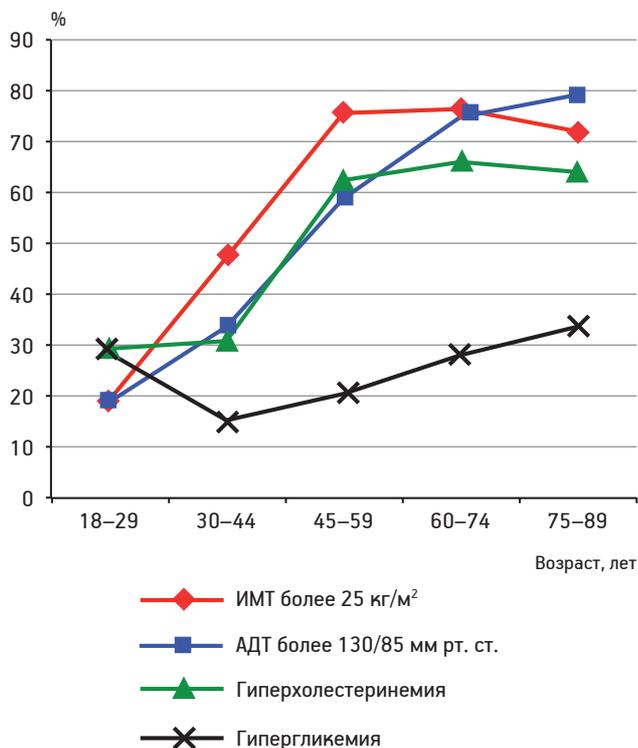


Рис. 2. Возрастная динамика кардиометаболических факторов риска

повышение АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст., преобладала эссенциальная АГ.

Вместе с тем, анализ межгрупповых различий показал, что наибольшее число случаев эссенциальной АГ было среди лиц старческого и пожилого возраста по сравнению со зрелым и средним возрастными контингентами (соответственно, 69,77; 6,21 vs 31,7; 60,98 %,  $p < 0,01$ ), в то время как наиболее высокую частоту выявления предгипертонических состояний отмечали в группах зрелого (27,52 %) и среднего возраста (27,26 %) по сравнению с группами пожилого и старческого возраста (соответственно, 27,52 и 27,26 vs 13,82; 8,14 %,  $p < 0,05$ ). Таким образом, очевидно, что популяционный скрининг, позволяющий выявлять лиц с риском развития эссенциальной АГ, наиболее результативен при обследовании контингента зрелого и среднего возраста.

Внутригрупповой сравнительный анализ структуры верифицированной гиперхолестеринемии показал, что в молодом (соответственно, 29,35 vs 0 %,  $p < 0,01$ ), зрелом (соответственно, 29,88 vs 0,89 %,  $p < 0,01$ ), среднем (соответственно, 53,48 vs 9,04 %,  $p < 0,01$ ) и пожилом возрасте (соответственно, 41,30 vs 24,55 %,  $p < 0,01$ ) доминировала гиперхолестеринемия, не ассоциированная с ИБС, по сравнению со случаями гиперхолестеринемии, ассоциированной с наличием в анамнезе ИБС, в то время как среди лиц старческого возраста доминировали случаи гиперхолестеринемии, ассоциированной с ИБС (соответственно, 45,35 vs 18,60 %,  $p < 0,05$ ). В результате межгруппового сравнения установлено, что гиперхолестеринемия, не ассоциированная с ИБС, чаще всего была в группе лиц среднего возраста по сравнению с молодым, зрелым, пожилым и старческим возрастными группами (соответственно, 53,48 vs 29,35; 29,88; 41,30; 18,60 %,  $p < 0,01$ ). Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что популяционное скрининговое аппаратно-программное тестирование в Центре здоровья, позволяющее оптимально сформировать целевые группы с угрозой развития клинически значимой ИБС, наиболее результативно при обследовании социально активного контингента среднего возраста.

Согласно результатам исследования, наиболее высокая распространенность гипергликемии была среди лиц старческого возраста, ее частота оказалась в 2 раза выше, чем в зрелой возрастной группе (соответственно, 33,72 % ( $n=29$ ) vs 15,09 % ( $n=51$ ),  $p < 0,05$ ). В остальных случаях разница между группами являлась статистически недо-

стоверной. Изучение этиологической структуры верифицированной гипергликемии показало, что во всех возрастных группах доминировали случаи верификации дебютной гипергликемии, которую чаще всего встречали среди лиц молодого возраста по сравнению с другими возрастными группами (соответственно, 27,64 vs 14,50; 17,78; 21,79; 22,09 %). Достоверные различия выявлены при сравнении частоты дебютной гипергликемии между группой молодого возраста с контингентом зрелого и среднего возраста (соответственно, 27,64 vs 14,50; 17,78 %,  $p < 0,01$ ). Таким образом, исследование показало, что аппаратно-программный популяционный скрининг, позволяющий выявить группы с угрозой развития сахарного диабета, наиболее актуален среди контингента пожилого и старческого возраста, но при этом необходимо тщательным образом анализировать результаты скрининговых оценок гликемии у лиц молодого возраста.

Влияние возрастного фактора на развитие хронических кардиометаболических заболеваний опосредуется путем временной кумуляции кардиометаболического риска и его дальнейшей реализации в виде органической соматической патологии (рис. 3). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь возрастного фактора с такими кластерными компонентами кардиометаболического риска, как уровень САД, ДАД и ИМТ. В частности, коэффициент корреляции между уровнем САД и возрастом составил  $r=0,44$  ( $p < 0,05$ ), между уровнем ДАД и возрастом —  $r=0,31$  ( $p < 0,05$ ), а между значением ИМТ и возрас-

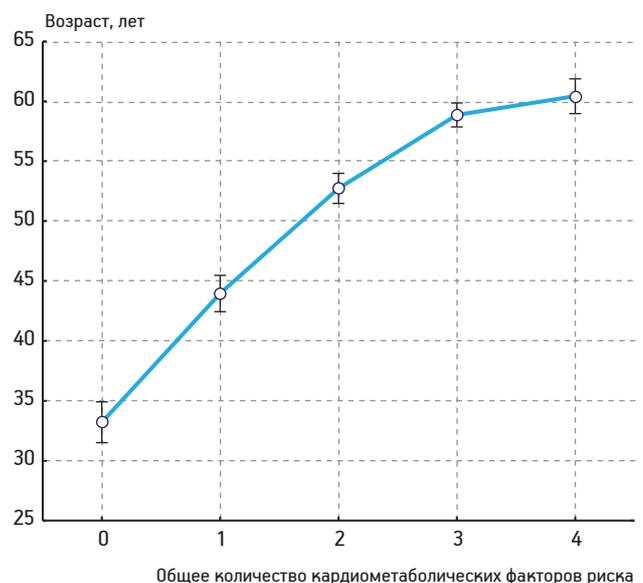


Рис. 3. Возрастная динамика кардиометаболических факторов риска

том —  $r=0,37$  ( $p<0,05$ ). Влияние возрастного фактора преимущественно на повышение уровня САД обусловлено формированием ригидности стенок артериального сосудистого русла под влиянием возраста, а также других кардиометаболических и поведенческих факторов риска. Кроме того, посредством корреляционного анализа установлена прямая корреляционная взаимосвязь возрастного фактора с количеством кластерных компонентов кардиометаболического риска ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ), что подтвердило участие каждого из кластерных компонентов кардиометаболического риска в патогенезе возрастного старения.

### Выводы

Популяционный скрининг в Центре здоровья по выявлению факторов риска социально значимых неинфекционных заболеваний наиболее результативен при тестировании категории лиц молодого и зрелого возраста.

Возрастной фактор инициирует ухудшение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, повышение лабильности сердечного ритма и напряжение вегетативной регуляции сердечной деятельности на фоне прогрессивно возрастающего суммарного количества кардиометаболических факторов риска.

Управление риском, инициированным возрастным фактором, возможно только при условии ранней коррекции кардиометаболических факторов риска, то есть в молодом возрасте, что позволит предотвратить реализацию потенциального риска в кардиометаболические заболевания и неблагоприятные сердечно-сосудистые события при достижении более старшего возраста.

Основные усилия медицинских работников Центров здоровья должны быть сконцентрированы на организации первичной профилактики хронических кардиометаболических заболеваний путем привлечения к аппаратно-программному тестированию преимущественно социального активного контингента молодого возраста.

### Литература

1. Гайдашев А. Э., Сахно Ю. Ф., Решетников И. С. Возможности, значение и роль скрининговых исследований в Центрах здоровья для снижения уровня преждевременной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений // Функциональная диагностика. 2010. Т. 3. С. 34–38.
2. Иванов Г. Г., Сулла А. С.. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в клинической практике. М.: Мед. компьютерные системы, 2008. С. 125.
3. Рябыкина Г. В., Вишнякова Н. А., Блинова Е. В. и др. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиовас. тер. и проф. 2010. Т. 3. С. 98–105.
4. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. № 25. P. 2182–2199.
5. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics committee and stroke statistics subcommittee / Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. // Circulation. 2009. № 119. Vol. 3. P. 480–486.
6. Beaglehole R., Ebrahim S., Reddy S. et al. Prevention of chronic diseases: a call to action // Lancet. 2007. № 370. P. 2152–2157.
7. Fuster V., Vedanthan R. Cardiovascular disease and the UN Millennium Development Goals: time to move forward // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2008. № 5. P. 593–596.
8. Sniderman A. D., Furberg C. D. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9623. P. 1547–1549.
9. The World health report 2002 — Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization 2002. URL: (<http://www.who.int/whr/2002/en/>) (Дата обращения: 17.07.2011).
10. World Health Organization Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 481–486

М. В. Авдеева<sup>1,2</sup>, В. Б. Войтенков<sup>2</sup>, И. Г. Самойлова<sup>2</sup>

#### VERIFICATION OF RISK FACTORS AND ASPECTS OF PRIMARY PREVENTION DEPENDING ON THE AGE

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Pediatrics University, 2 ul. Litovskakya, St. Petersburg 194100; e-mail: spb@gpma.ru;

<sup>2</sup> Research Institute for childhood infections, FMBA of Russia, 9 ul. Prof. Popova, St. Petersburg 197022; e-mail: niidi@niidi.ru

The article presents the results of population screening study in the Health Center. There is a high prevalence of cardiometabolic risk factors among the young and middle-aged population (56,66; 51,18 and 41,04%). Among elderly, there is high prevalence of chronic cardiometabolic diseases (80,65; 90,70%). Progressive deterioration of clinical and functional parameters comes with age, which leads towards the increased risk of heart and metabolic diseases. In particular, increase of blood pressure ( $p<0,01$ ), BMI ( $p<0,01$ ) and total cholesterol ( $p<0,01$ ) was seen. Early detection of risk factors and prevention of their realization have to be reached by more active work of health centers and higher level of their attendance by young and middle-aged persons.

**Key words:** Health centre, primary preventive care, factors of cardiometabolic risk, age factor, cardiovascular diseases

Ю. И. Гринштейн, В. А. Шестовицкий, А. В. Максимова, Н. В. Топольская,  
А. И. Аристов, И. И. Черкашина

## ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХЕМОЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК БРОНХИАЛЬНОГО СМЫВА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,  
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Изучены цитологические особенности и показатели хемолюминесцентной активности фагоцитирующих клеток бронхиального смыва дыхательных путей у 53 больных, страдающих бронхиальной астмой (БА), из них 28 — старше 60 лет, 25 — менее 60 лет. Контрольной группой были 16 практически здоровых лиц до 60 лет. Исследование проводили до и после достижения медикаментозного контроля БА. Воспалительный процесс в бронхах у пациентов пожилого возраста характеризуются достоверным повышением процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов, а также снижением уровня альвеолярных макрофагов. Хемолюминесцентные ответы фагоцитирующих клеток в бронхиальном смыве у больных БА разного возраста являются однонаправленными, но количественно различаются между собой. У больных пожилого возраста с БА воспалительный процесс в дыхательных путях отличается менее выраженным привлечением эффекторных клеток, меньшей активностью фагоцитов, которые по показателям хемолюминесцентного биотестирования значительно ниже аналогичных показателей больных, не достигших 60-летнего возраста.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, воспаление дыхательных путей, пожилой возраст

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ цитологических и хемолюминесцентных показателей фагоцитирующих клеток бронхиального смыва при воспалении дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) пожилого возраста (>60 лет) при неконтролируемом и медикаментозно контролируемом течении заболевания в сравнении с больными более молодого возраста (до 60 лет) с БА.

### Материалы и методы

В исследование были включены 53 больных БА, из них 28 — старше 60 лет, а 25 — менее

60 лет. Верификацию диагноза и уровень контролируемого течения БА осуществляли в соответствии с рекомендациями GINA [1]. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц до 60 лет.

Острую стадию обострения БА купировали в течение первых двух суток: повторными ингаляциями селективных  $\beta_2$ -агонистов или Беродуала через небулайзер с дополнительным использованием кислорода, системных глюкокортикостероидов и метилксантинов по индивидуальным показаниям [3]. С учетом тяжести обострения БА и пожилого возраста назначали преднизолон парентерально в дозе 6 мг на 1 кг массы тела и перорально в дозе 0,5–1 мг на 1 кг массы тела. Раствор Эуфиллина 2,4 % вводили внутривенно капельно в дозе 10 мл 2 раза в сутки или 5 мл — при наличии сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Медикаментозную ремиссию достигали в течение последующих 2–3 нед стационарного лечения ингаляционными глюкокортикостероидами в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия в индивидуально подбираемых дозах, соответствующих контролируемому течению БА, в том числе с использованием комбинированных препаратов (Серетид, Симбикорт) и индивидуального симптоматического лечения [6, 10]. Эффективность лечения (табл. 1, 2) определяли по интегральному показателю (ИП) клинических проявлений, состоящему из оценки в трехбалльной системе выраженности одышки, физической активности, возможности разговора, сферы сознания, частоты дыхания и частоты пульса. Дополнительно клиническое достижение медикаментозной ремиссии оценивали по динамике показателей функции внешнего дыха-

ния: ЖЁЛ; объему форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>); обратимости бронхиальной обструкции (БО) и суточному разбросу показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) [1, 7].

Материалом для цитологического и хемолюминесцентного исследования фагоцитирующих клеток служила жидкость бронхиального смыва, которую получали по щадящей методике с учетом международных рекомендаций по проведению бронхоальвеолярного диализа [9]. Бронхоскопию проводили в утренние часы натощак под местной анестезией 2% раствором лидокаина с использованием фиброbronхоскопа фирмы «Olympus» (Япония). Через аспирационный канал бронхоскопа в сегментарный бронх вводили 10 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида, подогретого до 37°C. При аспирации получали 5–8 мл жидкости бронхиального смыва. Для получения клеточной суспензии проводили фильтрацию, отмывание клеток, повторное центрифугирование и ресуспендирование в растворе Хенкса. Концентрацию фагоцитов (альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов) в суспензии доводили до 2 млн/мл. Принцип хемолюминесцентного биотестирования заключался в автоматической регистрации квантов света, излучаемого фагоцитами при метаболизме АФК [2]. Тестирование проводили в двух параллельных пробах: спонтанной хемолюминесценции (СпХЛ) — естественная продукция АФК

фагоцитами — и стимулированной зимозаном хемолюминесценции (СтХЛ) — интенсивность свечения клеток в активированном состоянии. Поскольку амплитуда хемолюминесцентного ответа фагоцитирующих клеток крайне мала, мы не учитывали их значимость в полученных результатах. Реакционная смесь для хемолюминесцентной реакции состояла из 40 мкл пуловой донорской сыворотки крови группы АВ0 (IV), 100 мкл люминола в концентрации 10–5М, 350 мкл раствора Хенкса и 500 мкл клеточной суспензии (концентрация фагоцитов в пробе — 1 млн/мл). Оценку СпХЛ и СтХЛ проводили в течение 90 мин на аппаратно-программном комплексе, включающем РС-управляемый 36-канальный Chemiluminometer 3604 (СКТБ «Наука», Красноярск). Определяли максимум интенсивности хемолюминесцентного свечения [4, 7]. Исследование выполняли дважды: после купирования острой стадии обострения и по достижении медикаментозно контролируемого течения БА. Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 6,0. Достоверность различий анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента, доверительный коэффициент принимали при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Динамика клинических и функциональных показателей внешнего дыхания у больных старше 60 лет при проводимой терапии ( $n=28$ ),  $M \pm m$

Показатель	Обострение БА	Медикаментозная ремиссия БА	<i>p</i>
ИП, баллы	23,5±0,7	9,6±0,3	≤0,001
ЖЁЛ, % от должного	66,5±3,2	71,7±3,2	≤0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	46,5±2,5	68,5±3,5	≤0,001
БО, %	33,1±2,9	13,6±2,1	≤0,001
Суточный разброс ПСВ, %	30,8±2,6	17,5±2,6	≤0,001

Таблица 2

Динамика клинических и функциональных показателей внешнего дыхания у больных до 60 лет при проводимой терапии ( $n=25$ ),  $M \pm m$

Показатель	Обострение БА	Медикаментозная ремиссия БА	<i>p</i>
ИП, баллы	23,4±0,4	7,8±0,3	≤0,001
ЖЁЛ, % от должного	63,7±3,4	82,4±4,2	≤0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	57,2±2,8	77,2±5,1	≤0,05
БО, %	22,1±2,2	9,8±1,1	≤0,001
Суточный разброс ПСВ, %	34,1±2,9	13,1±2,6	≤0,001

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о достоверном изменении клинических и функциональных показателей внешнего дыхания, отражающих положительную динамику проведенного лечения с использованием современных рекомендаций [1, 5, 8] в обеих группах больных (см. табл. 1, 2). Вместе с тем, полученные нами данные цитологического и хемолуминесцентного исследования жидкости бронхиального смыва не согласуются в полной мере с клинико-функциональными показателями обеих групп больных. У больных старше 60 лет в сравнительном изучении с группой лиц более молодого возраста (до 60 лет) выявлено: достоверно более низкое содержание эозинофилов (Э):  $3,2 \pm 1,2$  против  $15,8 \pm 1,6$  ( $p \leq 0,001$ ) и статистически недостоверное снижение нейтрофилов (Н):  $47,6 \pm 5,3$  против  $59,6 \pm 3,6$  ( $p = 0,062$ ); одновременно достоверно повышенное содержание лимфоцитов (Л):  $14,3 \pm 3,3$  против  $3,2 \pm 0,4$  ( $p \leq 0,001$ ) и тенденция к более высокому содержанию альвеолярных макрофагов (АМ):  $34,9 \pm 6,7$  против  $21,4 \pm 2,5$  % ( $p = 0,054$ ). Выявлено достоверное понижение содержания АМ в обеих группах по сравнению с контрольной:  $67,2 \pm 3,6$  % ( $p \leq 0,001$ ).

Хемолуминесцентная активность фагоцитирующих клеток у больных БА в период неконтролируемого течения достоверно превышала показателя

тели СпХЛ и СтХЛ в контрольной группе. При достигнутом медикаментозном контроле СпХЛ достоверно снижалась только в группе больных младше 60 лет, в то время как СтХЛ достоверно увеличивалась в обеих изучаемых группах (табл. 3, 4).

У больных до 60 лет цитологические показатели бронхиального смыва при достижении медикаментозного контроля БА однонаправленно и достоверно изменялись в сторону показателей у пациентов контрольной группы, за исключением недостоверного снижения процентного содержания нейтрофилов ( $p \geq 0,05$ ). Функциональная активность фагоцитирующих клеток по данным хемолуминесцентного биотестирования достоверно снижалась в спонтанной пробе и увеличивалась в стимулированной пробе ( $p \leq 0,05$ ). По сравнению с показателями у пациентов до 60 лет контрольной группы, показатели СпХЛ и СтХЛ оставались достоверно повышенными, причем эта тенденция сохранилась и после достижения медикаментозной ремиссии при контролируемой БА ( $p \leq 0,001$ ; см. табл. 4). В группе больных старше 60 лет изменение показателя СпХЛ в сравнении с контрольной группой оказалось недостоверным ( $p \geq 0,05$ ; см. табл. 3). Следует отметить, что у больных старше 60 лет с неконтролируемым течением БА показатели СпХЛ и СтХЛ фагоцитиру-

Таблица 3

Показатели цитологического и хемолуминесцентного исследования бронхиального секрета у больных старше 60 лет при проводимой терапии,  $M \pm m$

Показатель	Э, %	Н, %	Л, %	АМ, %	СпХЛ, усл. ед.	СтХЛ, усл. ед.
Неконтролируемая БА, $n=28$	$3,2 \pm 1,2$	$47,6 \pm 5,3^*$	$14,3 \pm 3,3^*$	$34,9 \pm 6,7^*$	$1168 \pm 319$	$1298 \pm 392$
Контролируемая БА, $n=28$	$0,5 \pm 1,1$	$39,2 \pm 5,2$	$15,2 \pm 7,8$	$45,1 \pm 6,8^*$	$1007 \pm 219$	$2723 \pm 291^{**}$
$p$	$\leq 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$\leq 0,05$
Контрольная группа, $n=16$	$1,5 \pm 0,8$	$27,8 \pm 3,5$	$3,5 \pm 1,4$	$67,2 \pm 3,6$	$566 \pm 124$	$608 \pm 228$

Примечание. Здесь и в табл. 4: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,001$  — в сравнении с показателями у здоровых лиц;  $p$  — в сравнении до и после достижения клинического контроля

Таблица 4

Показатели цитологического и хемолуминесцентного исследования бронхиального секрета у больных до 60 лет при проводимой терапии,  $M \pm m$

Показатель	Э, %	Н, %	Л, %	АМ, %	СпХЛ, усл. ед.	СтХЛ, усл. ед.
Неконтролируемая БА, $n=25$	$15,8 \pm 1,6^{**}$	$59,6 \pm 3,6^{**}$	$3,2 \pm 0,4$	$21,4 \pm 2,5^{**}$	$5770 \pm 705^{**}$	$7190 \pm 1102^{**}$
Контролируемая БА, $n=25$	$5,9 \pm 1,0^*$	$51,2 \pm 3,7^{**}$	$4,7 \pm 0,4$	$38,2 \pm 3,6^{**}$	$3671 \pm 374^{**}$	$9178 \pm 948^{**}$
$p$	$\leq 0,001$	$> 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,001$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
Контрольная группа, $n=16$	$1,5 \pm 0,8$	$27,8 \pm 3,5$	$3,5 \pm 1,4$	$67,2 \pm 3,6$	$566 \pm 124$	$608 \pm 228$

юющих клеток достоверно ниже таковой у больных до 60 лет (СпХЛ  $1168 \pm 319$  против  $5770 \pm 705$ ; СтХЛ  $1298 \pm 392$  против  $7190 \pm 1102$ ,  $p \leq 0,001$ ), см. табл. 3, 4. В стадии медикаментозно контролируемой БА у больных старше 60 лет показатели СпХЛ фагоцитирующих клеток не изменились по сравнению с больными в стадии неконтролируемой БА, что свидетельствует о сохраняющемся воспалении в бронхолегочной системе. Однако у данных больных в стадии контролируемой БА фагоцитирующие клетки бронхиального секрета ответили на стимуляцию зимозаном. У больных старше 60 лет сохраняется повышенная функциональная активность фагоцитирующих клеток бронхиального секрета на фоне достижения медикаментозного контроля БА, указывающая на напряженность клеточного иммунитета при сохраняющемся воспалении.

Выявленные различия между положительной клиничко-функциональной динамикой БА и цитохемолюминесцентными показателями свидетельствует о том, что воспалительные изменения в бронхиальном дереве имеют персистирующий характер, требующий постоянной противовоспалительной терапии. Причем у больных моложе и старше 60 лет хемолюминесцентная активность фагоцитирующих клеток остается повышенной по сравнению с контрольной группой, несмотря на достижение клинически контролируемого течения БА. Известно, что свободнорадикальное окисление, основными инициаторами которого являются активные метаболиты кислорода, играет одну из ключевых ролей в молекулярных механизмах воспалительного патогенеза БА. По количеству АФК, генерируемых альвеолярными макрофагами, судят о степени и характере воспалительного процесса, протекающего в бронхолегочной системе [2]. Хемолюминесцентная активность нейтрофилов может быть использована в реальной клинической практике для дифференциальной диагностики ХОБЛ [4, 7].

Таким образом, клеточные и цитооксидантные показатели воспалительного процесса в бронхах у больных пожилого возраста характеризуются достоверным повышением процентного содержания нейтрофилов, но менее выраженного по сравнению с группой молодого возраста. Достоверно определяется повышенное содержание лимфоцитов и более выраженное снижение уровня альвеолярных макрофагов в возрасте старше 60 лет. Повышенный уровень показателей хемолюминесцентного ответа фагоцитирующих клеток достоверно уступает по

своим значениям показателям в группе больных моложе 60 лет. Достоверно меньше увеличивается показатель СпХЛ фагоцитирующих клеток у пациентов старше 60 лет на фоне достигнутой медикаментозной ремиссии. Выявленные изменения цитооксидантных особенностей воспаления в виде фагоцитарно-клеточного компонента местного иммунитета у больных разного возраста при БА являются однонаправленными, но количественно различаются между собой. У больных пожилого возраста воспалительный процесс в дыхательных путях при БА отличается менее выраженным привлечением эффекторных клеток, меньшей активностью фагоцитов, которые по показателям хемолюминесцентного биотестирования значительно ниже аналогичных показателей в группе пациентов младше 60 лет.

### Заключение

Полученные клиничко-функциональные данные и цитооксидантные особенности воспаления дыхательных путей свидетельствуют о менее выраженных, но более устойчивых воспалительных изменениях в дыхательных путях больных пожилого возраста. Эти особенности воспаления, при неконтролируемом и медикаментозно контролируемом течении БА, у больных пожилого возраста требуют дополнительных усилий по оценке и коррекции иммунных нарушений и более индивидуализированной терапии для достижения ремиссии заболевания.

### Литература

1. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г.* (пер. с англ.). М.: Атмосфера, 2007.
2. Даниляк И. Г., Коган А. Х., Болевич С. и др. Генерация активных форм кислорода альвеолярными макрофагами у больных бронхиальной астмой // Пробл. туб. 1993. № 4. С. 55–58.
3. *Клинические рекомендации. Бронхиальная астма* / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
4. Максимова А. В., Гринштейн Ю. И., Шестовицкий В. А. Способ дифференциальной диагностики хронических обструктивных заболеваний легких: Патент на изобретение № 2262095, 2005.
5. Прозорова В. К., Карлов А. И., Архипов В. В. Как изменился подход к лечению бронхиальной астмы в последние годы // Фарматека. 2009. № 5. С. 39–42.
6. Татарский А. Р. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение бронхообструктивного синдрома: место комбинированных препаратов  $\beta_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология. 2011. №1. С. 89–98.
7. Шестовицкий В. А., Гринштейн Ю. И. Тяжелая астма. Красноярск: Кларетианум, 2003.

8. Bateman E. D., Boushey H., Bousquet J. et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study // *Allergy*. 2008. Vol. 63. P. 932–938.

9. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. NHLBI/

WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2006 ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).

10. Rabe K. F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study // *Lancet*. 2006. P. 744–753.

*Adv. geront.* 2013. Vol. 26. № 3. P. 487–491

Yu. I. Grinshtein, V. A. Shestovitsky, A. V. Maksimova, N. V. Topolskaya, A. I. Aristov,  
I. I. Cherkashina

**CYTOLOGICAL FEATURES AND CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF PHAGOCYtic CELLS IN BRONCHIAL LAVAGE OF ELDERLY PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**

V. F. Vojno-Jasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022;  
e-mail: [grinshtein.yi@mail.ru](mailto:grinshtein.yi@mail.ru)

The aim of the study was to investigate cytological features and chemo luminescent activity of bronchial lavage phagocytic cells in 58 patients (28 of them are over 60 years old and 25 patients younger than 60 years) with bronchial asthma (BA) before and after achievement of medicinal disease control. Bronchial inflammation process in elderly patients (>60 years) was characterized by significant higher content of neutrophils and lymphocytes as well as lower proportion of alveolar macrophages. Chemo luminescent responses of bronchial lavage phagocyte cells in patients with BA were unidirectional in two comparative aging groups, albeit with quantitative differences. In conclusion, respiratory tract inflammatory process in elderly patients with BA is characterized by less pronounced involvement of effector cells, lower chemo luminescent activity of phagocytes in comparison with similar parameters in the patients younger than 60 years old.

**Key words:** *bronchial asthma, respiratory tract inflammation, advanced age*

*Н. О. Захарова, Е. В. Кирилина*

## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

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

**В статье представлены результаты состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий.**

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, старческий возраст, простагландин, гемостаз

Современная демографическая ситуация, характеризующаяся увеличением в популяции лиц пожилого и старческого возраста [3, 13], ставит приоритетной задачей проблемы здоровья геронтологического населения. Количество людей старше 60 лет в России в настоящее время составляет примерно 20 % от общей популяции; по мнению экспертов ВОЗ, в ближайшее десятилетие эта цифра значительно увеличится [4, 12].

У лиц старших возрастных групп чаще всего встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, и прежде всего ИБС [11]. Прогноз больных ИБС ухудшается при присоединении осложнений в виде нарушений ритма. В основе развития ИБС и ее осложнений лежат два главных патофизиологических механизма — атеросклероз и атеротромбоз [10]. Известно, что в появлении фибрилляции предсердий в молодом возрасте важная роль принадлежит генетическим факторам [5, 9], а аритмии у лиц пожилого возраста с ИБС возникают как результат структурных и функциональных изменений, происходящих в сердце при старении, и под влиянием патологического процесса — атеросклероза [6] и дисфункции миокарда.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самый распространенный вид нарушений ритма сердечной деятельности и в настоящее время чаще всего ассоциируется с ИБС [7, 8], которой страдают, по крайней мере, 20 % больных с ФП [16, 17]. Частота ФП стремительно увеличивается вместе

со старением населения и составляет у больных 80 лет около 10 %, а в возрасте  $\geq 85$  лет достигает 18 % [1].

Именно поэтому в начале XXI в., когда глобальные демографические изменения привели к постарению населения, ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу сердечно-сосудистых эпидемий [14]. ФП является независимым предиктором внезапной сердечной смерти [16] и увеличивает показатели общей сердечно-сосудистой смертности практически в 2 раза в сравнении с пациентами без данного нарушения ритма [10]. С постоянной формой фибрилляции предсердий (ПФП) связаны снижение качества и уменьшение продолжительности жизни [1].

Исследования последних десятилетий характеризуются выявлением тесной связи между нарушениями гемостаза и болезнями сердечно-сосудистой системы. Не является исключением и ФП. Интерес к данной проблеме вызван тем, что важнейшим звеном в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений является тромбообразование. Развитие тромбоэмболии при ФП является следствием сложного взаимодействия разных факторов, включая стаз крови, эндотелиальную дисфункцию, системную и, возможно, локальную гиперкоагуляцию [15]. Предполагается, что первым этапом нарушений в системе гемостаза при ФП является развитие эндотелиальной дисфункции, но строгих доказательств на этот счет нет. Именно эндотелий является местом синтеза значительного числа факторов гемостаза и местом, где эти реакции происходят, поэтому эндотелиальная дисфункция может быть весьма значимым звеном в возникновении тромбоэмболических осложнений при ФП [2].

С возрастом, начиная с четвертого десятилетия, нарастает эндотелиальная дисфункция как крупных артериальных сосудов, так и на уровне микро-

циркуляторного сосудистого русла. Нарушение эндотелиальной функции в значительной степени влияет на изменения внутрисосудистого гемостаза, повышая тромбогенный потенциал крови. Эти изменения, наряду с возрастным замедлением кровотока, предрасполагают к развитию внутрисосудистого тромбоза, формированию атеросклеротической бляшки. Простаглицлину — мощному фактору, сдерживающему агрегацию тромбоцитов, отводится важная роль в торможении атерогенеза, коронарораспазма, тромбообразования. В научной литературе последнего времени работ по оценке отдельных звеньев гемостаза у больных старческого возраста с ИБС, осложненной ПФП, представлено недостаточно. Поэтому является актуальным изучение состояния звеньев гемостаза — сосудистого, тромбоцитарного, коагуляционного — у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ПФП.

Цель исследования — изучение особенностей в системе гемостаза у гериатрических больных ИБС, осложненной ПФП.

#### Материалы и методы

Нами обследованы 130 человек 75–89 лет, проходящих обследование и лечение в Самарском областном клиническом госпитале для ветеранов войн (СОКГВВ). Больные были разделены на четыре группы: 1-я — 32 пациента старческого возраста без клинических и инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии (средний возраст  $82,4 \pm 5,4$  года); 2-я — 36 больных с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК и ХСН II ФК (средний возраст  $81,7 \pm 3,9$  года); 3-я — 34 пациента с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК и ПФП, ХСН II ФК (средний возраст  $83,2 \pm 4,2$  года); 4-я — контрольная, 28 практически здоровых мужчин среднего возраста (средний возраст  $42,5 \pm 3,6$  года). Согласно классификации, принятой Европейским региональным бюро ВОЗ (Киев, 1963), группу старческого возраста составили лица 75–89 лет.

Исследование сосудистого звена системы гемостаза — функции эндотелия — проводили путем определения концентрации простаглицлина в плазме крови методом иммуноферментного анализа на автоанализаторе AxSYM (Abbot Laboratories S. A., Норвегия). Использовали иммуноферментный набор для количественного определения 6-кетопростаглицлина *F1a* (*6-keto-PGF1a*) в биологических жидкостях.

Тромбоцитарное звено гемостаза изучали путем определения агрегации тромбоцитов на лазерном агрегометре (BIOLA Ltd., модель 230 LA). Исследовали спонтанную агрегацию тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов в ответ на действие индукторов (АДФ 5 мкмоль/л, адреналин 5 мкг/л).

Из показателей коагуляционного звена гемостаза было исследовано активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по методу J. Chen (2004), время рекальцификации плазмы по J. Chen (2004), тромбиновое время по Э. Сирман (1957), фибриноген — весовым методом, этаноловый тест по методу Н. Godal и соавт. (1971). Систему фибринолиза изучали по фибринолитической активности по А. Г. Архипову (1985).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

В 1-й группе концентрация *6-keto-PGF1a* в плазме крови составила  $634,98 \pm 64,01$  пг/мл, во 2-й группе уровень простаглицлина был  $518,16 \pm 89,4$  пг/мл, в 3-й группе концентрация составила  $352,04 \pm 78,23$  пг/мл. Были выявлены достоверные различия в концентрации *6-keto-PGF1a* крови при сравнении представителей всех исследуемых групп (при физиологическом старении, с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровыми пациентами среднего возраста),  $p < 0,05$ . Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация простаглицлина – *6-keto-PGF1a* (пг/мл) в обследуемых группах

Группа			
1-я, n=32	2-я, n=36	3-я, n=34	4-я (контрольная), n=28
$634,98 \pm 64,01^*$	$518,16 \pm 89,4^{*,**}$	$352,04 \pm 78,23^{*,**}$	$816,2 \pm 70,3$

\* Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой

\*\* Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой

У лиц старческого возраста при физиологическом старении наблюдали достоверное снижение уровня простаглицлина по сравнению со здоровыми пациентами среднего возраста. Наибольшее снижение уровня сосудорасширяющего и антиагрегантного агента обнаружено у пациентов с ИБС, осложненной ФП. Это говорит о том, что у лиц старческого возраста при физиологическом старении и на фоне осложнений ИБС отмечается дисфункция эндотелия (снижение уровня простаглицлина в плазме крови).

Значения спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной агрегации на воздействия адреналина, АДФ по кривой среднего размера агрегатов (СРА) у лиц старческого возраста при физиологическом старении не отличаются от нормальных показателей, используемых в клинической лаборатории СОКГВВ. У больных с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II ФК установлено достоверное повышение спонтанной агрегации ( $p < 0,01$ ) и агрегации тромбоцитов в ответ на действие индукторов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами без клинических и инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии. У гериатрических больных с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II ФК с ПФП наблю-

дают достоверное повышение максимального значения спонтанной агрегации и агрегации тромбоцитов в ответ на действие индукторов по кривой СРА по сравнению со здоровыми пациентами среднего возраста ( $p < 0,05$ ). У больных с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II ФК с ПФП наблюдают статистически значимое нарастание спонтанной агрегации тромбоцитов ( $p < 0,05$ ), индуцированной агрегации на воздействие адреналина ( $p < 0,05$ ), АДФ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентами с изолированной ИБС (табл. 2).

При оценке показателей коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у пациентов старческого возраста было выявлено достоверное снижение на 23 % фибринолитической активности у гериатрических больных с ИБС, осложненной ПФП, по сравнению со здоровыми пациентами среднего возраста ( $p < 0,05$ ). Также у лиц 3-й группы отмечали статистически значимое повышение на 53 и 46 % фибриногена, по сравнению с контрольной и группой здорового старения, соответственно ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели незначительно отличались от аналогичных показателей в группах сравнения (различия недостоверно,  $p > 0,05$ ), табл. 3.

Таблица 2

Показатели агрегационной способности тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов

Показатель	Группа			
	1-я, n=32	2-я, n=36	3-я, n=34	4-я (контрольная), n=28
Спонтанная	1,22±0,12	1,46±0,21 <sup>1)*, 3)*</sup>	2,04±0,33 <sup>1)*, 2)*</sup>	1,09±0,16
АДФ	3,06±0,15	7,45±0,63 <sup>1)*, 2)*</sup>	8,68±0,65 <sup>1)*, 2)*</sup>	2,9±0,23
Адреналин	2,61±0,31	5,32±0,58 <sup>1)*, 2)*</sup>	8,52±0,69 <sup>1)*, 2)*</sup>	2,25±0,43

<sup>1)\*</sup> Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой

<sup>2)\*</sup> Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой

<sup>3)\*</sup> Достоверная разница ( $p < 0,01$ ) по сравнению с 1-й группой

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза

Показатель	Группа			
	1-я, n=32	2-я, n=36	3-я, n=34	4-я (контрольная), n=28
АЧТВ, с	32,4±1,65	31,9±1,44	30,9±1,56	33,14±1,98
Время рекальцификации плазмы, с	111,6±12,94	110,7±3,46	108,1±6,4	112,8±4,53
Тромбиновое время, с	12,87±1,54	12,9±2,15	13,42±1,09	12,78±0,76
Этаноловый тест	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Фибринолитическая активность, с	216,1±11,58	222,64±14,76	269,3±14,5*	206,16±14,07
Фибриноген, г/л	2,54±0,25	2,76±0,18**	4,72±0,21* **	2,23±0,22

\* Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой

\*\* Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой

### Заключение

Таким образом, у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий, наблюдаются изменения в системе гемостаза, характеризующиеся увеличением тромбогенного потенциала крови, в первую очередь связанного с повышением функциональной активности тромбоцитов и снижением уровня простациклина в плазме крови; значительной активацией коагуляционной и снижением фибринолитической активности крови. По мере прогрессирования атеросклероза, обострения заболевания, присоединения осложнений, перечисленные сдвиги в системе гемостаза могут становиться, по-видимому, причиной тромбоэмболических осложнений.

### Литература

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации ВНОК и ВНОА*, 2011.
2. *Затейщиков Д. А., Зотова И. В., Данковцева Е. Н., Сидоренко Б. А.* Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. М.: Практика, 2011.
3. *Захарова Н. О., Карпова И. В.* О состоянии здоровья лиц пожилого возраста в Самарской области в 2006 г. // В сб.: Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии / Под ред. Н. О. Захаровой, О. Г. Яковлева. Самара, 2007. С. 55–59.
4. *Клиническая фармакология: Национальное руководство* / Под ред. Ю. Б. Белоусова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. *Кончаков А. В., Дасаева Л. А.* О причинах фибрилляции предсердий в молодом и пожилом возрасте // *Клин. геронтол.* 2012. Т. 9–10. С. 58.
6. *Коркушко О. В., Бодрецкая Л. А., Лишневецкая В. Ю.* Предикторы развития постоянной формы фибрилляции предсердий у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // *Україн. кардіол. журн.* 2012. № 2. С. 60–69.
7. *Коркушко О. В., Писарук А. В., Шатило В. Б. и др.* Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Киев, 2002.
8. *Кушаковский М. С.* Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб: ИКФ «Фолиант», 1999.
9. *Мамаева О. П., Егоров Д. Ф., Подлесов А. М., Мамаева Г. И.* Факторы риска сердечно-сосудистой смертности у больных с постоянной фибрилляцией предсердий // *Вестн. аритмологии.* 2008. № 52. С. 45–49.
10. *Панченко Е. П.* Концепция атеротромбоза — основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии // *Рус. мед. журн.* 2005. Т. 13. № 7. С. 433–439.
11. *Руководство по гериатрии* / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского. М.: Медицина, 1982.
12. *Руководство по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.)* / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. III. Клиническая гериатрия.
13. *Шабалин В. Н.* Проблемы возрастной демографии России // *Альманах «Геронтология и гериатрия».* Вып. 7. 2007. С. 6–9.
14. *Alpert J. S.* Atrial fibrillation: a growth industry in the 21st century // *Europ. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1207–1208.
15. *Kalra L., Yu G., Perez I. et al.* Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness // *Brit. med. J.* 2000. Vol. 320. P. 1236–1239.
16. *Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al.* The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management // *Europace.* 2009. Vol. 11. P. 423–434.
17. *Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A. J. et al.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Europ. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 2422–2434.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 492–495

*N. O. Zakharova, E. V. Kirilina*

#### ESPECIALLY IN THE HEMOSTATIC SYSTEM IN GERIATRIC PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, COMPLICATED BY PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail:geriatry@mail.ru

The article presents the results of the state of the vascular-platelet, coagulation hemostasis and fibrinolysis system in the elderly with coronary heart disease complicated with persistent atrial fibrillation.

**Key words:** *ischemic heart disease, atrial fibrillation, old age, prostacyclin, hemostasis*

*Н. О. Захарова, О. В. Пустовалова*

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

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

**В статье рассматриваются результаты определения функционального состояния микроциркуляторного русла и функции внешнего дыхания у лиц старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда. Установлена достоверная взаимосвязь показателей микроциркуляции и функции внешнего дыхания в данной группе пациентов.**

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, гериатрический пациент, микроциркуляторное русло, функция внешнего дыхания

В настоящее время наблюдается глобальное «постарение» населения всех развитых и развивающихся стран, и Российской Федерации в том числе, то есть возрастания в структуре населения доли лиц пожилого и старческого возраста [7, 11]. Демографические изменения увеличивают удельный вес сердечно-сосудистых болезней в общей структуре заболеваемости. Среди сердечно-сосудистой патологии ведущее место как по распространенности, так и по смертности занимает ИБС [10]. Значительно возрастает в практике врачей многих специальностей популяция больных, в анамнезе у которых уже имела место коронарная катастрофа, такая как перенесенный инфаркт миокарда. В свою очередь, пациенты с ИБС, перенесшие инфаркт миокарда, составляют одну из наиболее многочисленных групп высокого риска прогрессирования сердечной недостаточности и смертности.

Нарушение кровотока при ИБС развивается как в результате сужения коронарных артерий атеросклеротическими бляшками, так и вследствие нарушений микроциркуляции [4]. Микроциркуляторное русло в условиях патологии подвергается непрерывному изменению и перестройке, степень выраженности которых зависит от тяжести патологического процесса и его морфологической структуры [8, 12]. В развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят свой

вклад возрастные нарушения микроциркуляции, которые обуславливают развитие гипоксии тканей, что вместе с нарушениями гемостаза усиливает вероятность возникновения стазов и тромбообразований. Эти изменения являются потенциальными факторами риска не только развития ИБС, но и нарушения стабильности её течения [9].

В последние годы достаточно глубоко и тщательно изучаются механизмы нарушения функции внешнего дыхания и газообмена в легких у больных, страдающих ИБС. Легкие являются весьма чувствительным индикатором всех происходящих изменений в сердечно-сосудистой системе. Установлено, что легкие участвуют в фильтрационной функции крови, в поддержании агрегатного состояния крови, в водно-солевом и белково-жировом обмене, в биотрансформации и метаболизме биологически активных веществ и др. [6]. Легкие являются источником тканевого тромбопластина, факторов и активаторов противосвертывающей системы (тучные клетки альвеол синтезируют до 70 % гепарина в циркулирующей крови), активно синтезируют простагландины, метаболизируют фибриноген и извлекают из плазмы продукты деградации фибрина [5]. Нарушение кровотока и легочной вентиляции приводят к изменению гемостазиологической функции легких. Получены экспериментальные данные о регулирующей роли легких в процессах текучести крови [3].

Цель исследования — изучение особенностей ремоделирования микроциркуляторного русла и функции внешнего дыхания у гериатрических больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда.

### Материалы и методы

Обследованы 119 пациентов 75–94 лет (средний возраст  $85,31 \pm 4,3$  года), среди которых 94 мужчины и 25 женщин, находившихся на лечении в

Самарском областном клиническом госпитале для ветеранов войн.

Больные были разделены на три группы: 1-я — 38 пациентов без клинико-инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии; 2-я — 40 больных с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК и ХСН IIА стадии II ФК; 3-я — 41 пациент с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК, перенесенным инфарктом миокарда, ХСН IIА стадии II ФК (по NYHA). Средняя давность перенесенного инфаркта миокарда составила  $1,22 \pm 0,6$  года.

В исследование не включали лиц, страдающих сахарным диабетом, выраженными нарушениями функции печени и почек, онкологическими заболеваниями, бронхиальной астмой, ХОБЛ; тиреотоксикозом, диффузными заболеваниями соединительной ткани, алкоголизмом, психическими и гематологическими заболеваниями. Также из исследования исключали больных гипертонической болезнью, хотя, учитывая возраст обследованных, наличие умеренно выраженной симптоматической артериальной гипертензии допускалось.

Функциональное состояние микроциркуляторного русла изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на анализаторе микроциркуляции крови ЛАКК-02, производимом НПП «ЛАЗМА» (Москва). При исследовании базального кровотока рассчитывали следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение показателя микроциркуляции ( $\sigma$ ), коэффициент вариации тканевого кровотока ( $Kv$ ), амплитуду медленных колебаний кровотока ( $ALF$ ), амплитуду пульсовых колебаний ( $ACF$ ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), микрососудистый тонус (МТ), внутрисосудистое сопротивление (СС, %). В процессе анализа результатов окклюзионной пробы оценивали следующие показатели: резерв капиллярного кровотока (РКК), биологический ноль ( $Mmin$ ), состояние исходного кровенаполнения микроциркуляторного русла ( $\Delta ПМ$ ), максимальный показатель реактивной гиперемии ( $Max ПМ$ ), время полувосстановления кровотока ( $T^{1/2}$ ).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на спирографе Spirolab II (Medical International Research) с автоматической обработкой всех параметров. При этом исследовали следующие показатели ФВД: жизненную емкость легких ( $VC$ ), форсированную жизненную емкость легких ( $FVC$ ), объем форсированного выдоха за 1 с ( $FEV1$ ) с расчетом индекса Тиффно ( $FEV1\%$ ), пиковую скорость выдоха ( $PEF$ ), мак-

симальный поток воздуха при 25 % форсированной жизненной емкости легких ( $FEF25$ ), максимальный поток воздуха при 50 % форсированной жизненной емкости легких ( $FEF50$ ), средний поток при изменении от 25 до 75 % форсированной жизненной емкости легких ( $FEF25-75$ ).

### Результаты и обсуждение

При оценке состояния микроциркуляторного русла у пациентов 1-й и 2-й группы ПМ находился в пределах нормы. У здоровых лиц он колебался от 4,5 до 6 п.е. Отмечали достоверное снижение данного параметра у больных 3-й группы в сравнении с 1-й и 2-й, что говорит о разряжении микроциркуляторной сети.

Наблюдается увеличение показателей вариабельности микроциркуляторного русла ( $\sigma$  у здоровых лиц находится в диапазоне 0,25—0,36 п.е., а  $Kv$  — 5—9 %) во всех обследуемых группах, что характеризует нарушение механизмов тканевого кровотока и снижение вазомоторной активности сосудов. Однако  $Kv$  недостоверно повышен у обследованных с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда в сопоставлении с пациентами без коронарной катастрофы.

Анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ выявил достоверное снижение амплитуды  $ALF$ ,  $ACF$ , ИЭМ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сравнении с лицами при физиологическом старении ( $p < 0,001$ ). Показатель  $ACF$  статистически значимо снижен в 3-й группе ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами 2-й группы. Все эти изменения свидетельствуют о снижении активности гладкомышечных клеток в стенке артериол и прекапиллярных сфинктеров. У больных 3-й группы имелось достоверное повышение МТ и СС (%) в сравнении с пациентами 1-й и 2-й групп. У обследованных с ИБС без перенесенного инфаркта миокарда данные показатели были статистически значимы в сравнении с пациентами без сердечно-сосудистой патологии.

В процессе анализа результатов окклюзионной пробы обнаружено статистически значимое снижение РКК у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с лицами при физиологическом старении.

Биологический ноль ( $Mmin$ ) у всех обследованных выше верхней физиологической границы, составляющей 2,0—2,9 п.е., что считается показателем готовности сосудистой стенки к формированию отёков.

Состояние ДПМ и *Max*ПМ достоверно ниже в группах с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у испытуемых при здоровом старении. Данные параметры у обследованных 3-й группы имеют статистически значимые отличия от параметров у пациентов 2-й группы. Все обнаруженные изменения характеризуют явления стаза и застоя, разрежения сети артериол и капилляров.

У больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, наблюдали достоверное удлинение  $T^{1/2}$  (с) в сравнении с пациентами, страдающими ИБС без коронарной катастрофы, и лицами при физиологическом старении, что объясняется уменьшением способности эндотелиальных клеток синтезировать вазодилататоры. Снижение вазорелаксирующих свойств эндотелия у гериатрических пациентов с сердечно-сосудистой патологией отмечали также в ряде исследований [1]. Выявленные изменения состояния микроциркуляторного русла у пациентов представлены в *табл. 1*.

При анализе результатов записи ЛДФ-граммы базального кровотока и показателей окклюзионной пробы у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, обнаружено преобладание патологических гемодинамических типов микроциркуляции: застойный гемодинамический тип микроциркуляции (ЗГТМ) — у 46,3 %, гиперемический гемодинамический тип микроциркуляции (ГТТМ) — у 24,4 %, спастический гемодинамический тип микроциркуляции (СГТМ) — у 22 %, нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции (НГТМ) — у 7,3 %. У больных ИБС чаще всего встречался ГТТМ — у 37,5 %, несколько

реже СГТМ — у 27,5 %, затем НГТМ — у 20 % и ЗГТМ — у 15 %. У пациентов при физиологическом старении доминировал НГТМ — у 60,5 %, реже выявляли ГТТМ — у 18,4 %, СГТМ — у 13,2 %, ЗГТМ — у 7,9 % обследованных пациентов (*рис. 1*).

При ЗГТМ число функционирующих капилляров становится меньше, даже при максимальной дилатации действующих сосудов. При проведении окклюзионной пробы количество функционирующих микрососудов существенно не изменяется, наблюдают низкий ПМ и малый РКК на ЛДФ-грамме, что свидетельствует о структурной инволюции капиллярной сети и морфологической редукции микрососудов [8, 12].

Показатели ФВД и газообмена в легких отражают функциональное состояние сердечно-сердечной системы [2]. Представляется интересным проанализировать параметры ФВД у больных ИБС, осложненной инфарктом в анамнезе на фоне старения. В результате проведенного исследования установлено, что *VC* и *FVC* достоверно снижены у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с лицами при здоровом старении. *FEV1* находился в пределах нормы в 1-й и 2-й группах, установлено незначительное снижение у пациентов 3-й группы, однако была отмечена статистически значимая тенденция к понижению данного показателя во всех группах больных. *PEF* достоверно снижена во всех группах. Скоростные показатели ФВД (*FEF25*, *FEF50*, *FEF25–75*) статистически значимо понижены у больных с сердечно-сосудистой патологией в сравнении

Таблица 1

Показатели микроциркуляции у обследуемых пациентов

Показатель	Группа			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	1-я, n=38	2-я, n=40	3-я, n=41			
ПМ, п.е.	5,51±0,19	5,11±0,25	4,29±0,24	0,293	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>
$\sigma$ , п.е.	0,45±0,01	0,87±0,01	1,33±0,04	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
<i>Kv</i> , %	10,12±0,15	12,79±0,12	13,29±0,45	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,137
<i>ALF</i> , п.е.	0,61±0,02	0,50±0,01	0,48±0,02	<b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,641
<i>ACF</i> , п.е.	0,44±0,02	0,39±0,01	0,26±0,01	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
МТ, %	73,44±0,31	74,14±0,28	80,41±0,55	<b>0,004</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
СС, %	3,25±0,06	3,42±0,04	4,48±0,07	<b>0,039</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
ИЭМ, %	1,34±0,02	1,20±0,01	1,14±0,03	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,172
РКК, %	272,20±18,18	251,04±22,57	214,88±22,08	0,066	<b>0,001</b>	0,060
<i>Mmin</i> , п.е.	3,01±0,08	4,14±0,15	4,24±0,17	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,369
ДПМ, п.е.	2,71±0,03	2,54±0,02	2,39±0,04	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
<i>Max</i> ПМ, п.е.	13,12±0,05	12,98±0,02	12,53±0,06	<b>0,011</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
$T^{1/2}$ , с	35,21±0,40	41,13±0,45	45,34±0,51	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>

Показатели функции внешнего дыхания

Показатель	Группа			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	1-я, n=38	2-я, n=40	3-я, n=41			
VC	86,24±1,23	83,28±1,40	79,02±1,60	0,151	<b>0,005</b>	0,219
FVC	83,95±1,26	79,38±1,58	75,02±2,22	0,075	<b>0,001</b>	0,079
FEV1	87,50±1,74	82,13±1,60	74,15±2,46	<b>0,009</b>	<b>0,005</b>	<b>0,009</b>
FEV1, %	93,24±1,40	92,50±1,50	89,90±1,16	0,588	0,200	0,481
PEF	78,05±1,09	72,13±1,60	61,98±1,47	<b>0,015</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
FEF25	77,13±1,32	70,20±1,73	61,32±1,88	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
FEF50	79,92±1,71	75,45±1,19	70,09±1,81	<b>0,047</b>	<b>0,002</b>	<b>0,038</b>
FEF25-75	88,24±1,38	84,50±1,19	82,85±1,46	<b>0,032</b>	<b>0,015</b>	0,629

с пациентами при физиологическом старении. *FEF25*, *FEF50* статистически достоверно снижены в 3-й группе обследованных в сравнении со 2-й (табл. 2).

Анализ спирограммы позволяет дифференцировать следующие типы изменений у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда: норма — у 46,34%; обструктивный тип дыхательной недостаточности — у 31,71%; рестриктивный тип дыхательной недостаточности — у 21,95%. У пациентов с ИБС без инфаркта в анамнезе норма была в 65,0%; обструктивный тип дыхательной недостаточности — в 12,50%; рестриктивный тип

дыхательной недостаточности — в 22,50% случаев. У лиц при физиологическом старении преобладала норма — у 78,95%, редко выявлялся обструктивный тип дыхательной недостаточности — у 5,26% и рестриктивный — у 15,79% (рис. 2).

У пациентов 3-й группы установлена взаимосвязь ПМ и ФВД. Выявлены достоверные отрицательные связи между ПМ и VC ( $r = -0,379$ ,  $\rho < 0,05$ ), ПМ и *FEF50* ( $r = -0,322$ ,  $\rho < 0,05$ );  $\sigma$  и VC ( $r = -0,312$ ,  $\rho < 0,05$ ),  $\sigma$  и *FEF50* ( $r = -0,425$ ,  $\rho < 0,01$ ), *Kv* и *FEF50* ( $r = -0,343$ ,  $\rho < 0,05$ ) и положительные связи между *ALF* и VC ( $r = +0,387$ ,  $\rho < 0,05$ ), *ALF* и FVC ( $r = +0,371$ ,  $\rho < 0,05$ ), *ALF* и *FEF25* ( $r = +0,321$ ,  $\rho < 0,05$ ), *ALF* и *FEF50* ( $r = +0,321$ ,  $\rho < 0,05$ ), *ACF* и FVC ( $r = +0,342$ ,  $\rho < 0,05$ ), *ACF* и *FEF50* ( $r = +0,371$ ,  $\rho < 0,05$ ),  $\Delta$ ПМ и *PEF* ( $r = +0,348$ ,  $\rho < 0,05$ ).

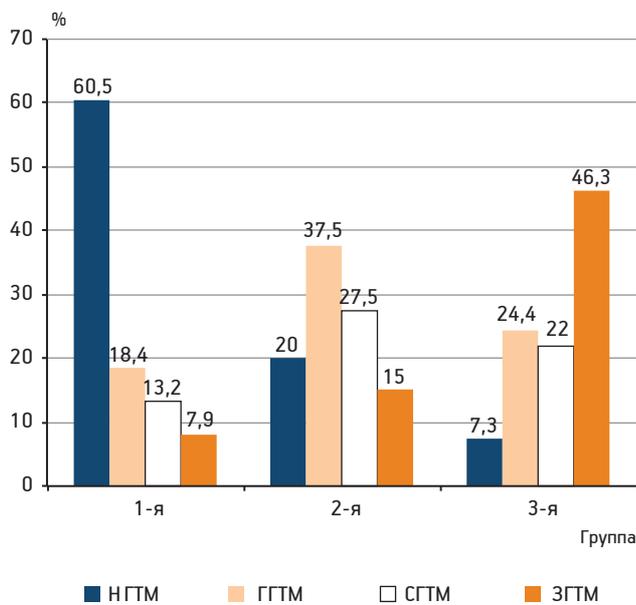


Рис. 1. Гемодинамические типы микроциркуляции у обследованных пациентов: НГТМ — нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции; ГГТМ — гиперемический гемодинамический; СГТМ — спастический гемодинамический; ЗГТМ — застойный гемодинамический

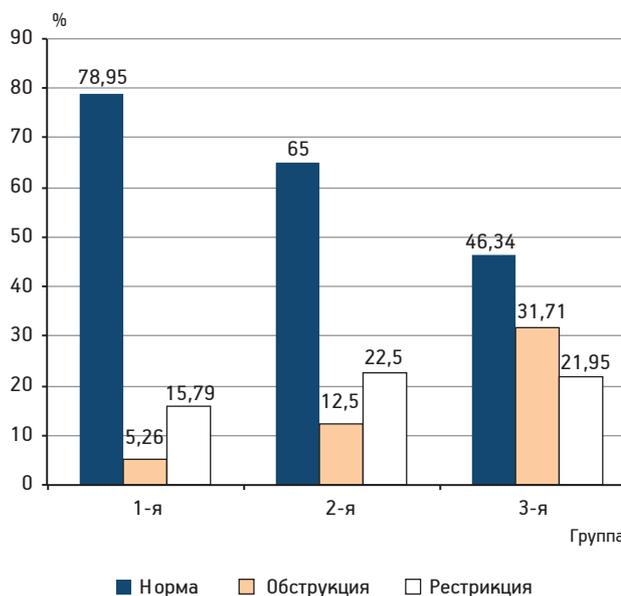


Рис. 2. Типы спирограммы у обследованных пациентов

### Заключение

У гериатрических пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла, определяемое методом лазерной доплеровской флоуметрии, характеризуется уменьшением плотности капиллярной сети, ухудшением вазомоторной активности гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла, уменьшением способности эндотелиальных клеток синтезировать вазодилататоры, повышением внутрисосудистого сопротивления и преобладанием патологических гемодинамических типов микроциркуляции.

При изучении состояния функции внешнего дыхания у больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, зарегистрирована тенденция к снижению большинства параметров. Наибольшие отклонения от должных величин имели показатели *PEF* ( $61,98 \pm 1,47\%$ ), *FEF25* ( $65,32 \pm 1,88\%$ ) и *FEF50* ( $72,39 \pm 1,81\%$ ), свидетельствующие о нарушениях бронхиальной проходимости при форсированном дыхании. В данной группе пациентов выявлено увеличение патологических типов спирограмм с обструктивной (31,71%) и рестриктивной (21,95%) дыхательной недостаточностью.

Установлена тесная корреляционная взаимосвязь показателей микроциркуляции и параметров функции внешнего дыхания. Можно предположить, что эти изменения усугубляли течение основного заболевания. Возникшие микроциркуляторные изменения приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности, в том числе возникает недостаточность со стороны дыхательной системы. Нарушения легочной вентиляции у больных усугубляют уже существующую гипоксию и ухудшают метаболизм тканей. В свою очередь, нарушение кровотока и легочной вентиляции приводят к изменению гемостазиологической функции легких, что приводит к еще большему расшатыванию системы гемостаза, блоку микроциркуляции. Формируется порочный круг.

Все происходящие изменения (гипоксия, гиперагрегация, нарушение микроциркуляции) существенно влияют на состояние сократительной способности миокарда больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, и требуют медикаментозной коррекции, целью которой является вторичная профилактика инфаркта миокарда и снижение риска сердечно-сосудистой летальности. Терапия таких пациентов должна включать программы физической реабилитации, направленные на улучшение легочной вентиляции и увеличение толерантности к физической нагрузке.

### Литература

1. Агеев Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердеч. недостаточность. 2003. № 1. С. 22–25.
2. Алекса В. И. Особенности нарушений функции внешнего дыхания при недостаточности кровообращения различного генеза // В сб.: Актуальные проблемы кардиологии / Под ред. В. Ф. Никулина. М.: Медицина, 1992. С. 82–85.
3. Александров О. В., Райбман В. Н., Гришин В. Л. Роль легкого в становлении реологических свойств крови // Пат. физиол. и экспер. терапия. 1992. № 5. С. 17–20.
4. Воробьев П. А., Горохов С. Г. Ишемическая болезнь сердца в пожилом возрасте // Клин. геронтол. 2002. № 7. С. 28–33.
5. Гаврилов О. К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. М., 1985.
6. Дубилей П. В., Уразаева З. В., Хамитов Х. С. Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза. Казань: Изд. Казанск. ун-та, 1997.
7. Захарова Н. О. О состоянии здоровья лиц пожилого возраста в Самарской области в 2011 году // В сб.: Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии / Под ред. Г. П. Котельникова и Н. О. Захаровой. Самара: СамГМУ, 2011. С. 59–66.
8. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004.
9. Момот А. П., Баркаган З. С. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: Основные цели и методы // Клин. геронтол. 2007. № 4. С. 44–49.
10. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. 2007. № 12. С. 6–10.
11. Шабалин В. Н. Проблемы возрастной демографии России // Альманах «Геронтология и гериатрия». Вып. 7. 2007. С. 6–9.
12. Struijker-Boudier H. A., Rosei E. A., Bruneval P. et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease // Europ. Heart J. 2008.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 496–500

*N. O. Zakharova, O. V. Pustovalova*

#### REMODELING MICROVASCULATURE AND RESPIRATORY FUNCTION IN GERIATRIC PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE, MYOCARDIAL INFARCTION

Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru

The article presents the results of determining the functional state of the microvasculature and pulmonary function in elderly people and long-livers with coronary heart disease, myocardial infarction. A significant correlation of parameters of microcirculation and lung function in this group of patients was found.

**Key words:** coronary heart disease, myocardial infarction, geriatric patient, microcirculatory bed, lung function

А. Н. Сумин<sup>1</sup>, Р. А. Гайфулин<sup>1</sup>, Е. В. Корок<sup>1</sup>, С. Д. Панфилов<sup>2</sup>, Д. О. Евдокимов<sup>1</sup>,  
О. И. Райх<sup>1</sup>, А. В. Безденежных<sup>1</sup>, Э. Е. Кислов<sup>2</sup>, С. В. Иванов<sup>1</sup>, Л. С. Барбараиш<sup>1</sup>

## ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА НЕКОРОНАРНЫХ СОСУДИСТЫХ БАССЕЙНАХ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: sumian@cardio.kem.ru; <sup>2</sup> Городская клиническая больница № 29, 654038 Новокузнецк, пр. Советской Армии, 49

Целью исследования было изучение отдаленной выживаемости после реконструктивных операций на некоронарных сосудистых бассейнах у пациентов разных возрастных групп, а также факторов, влияющих на нее. Проведен ретроспективный анализ 469 историй болезни. Большинству пациентов одновременно с исследованием некоронарных артериальных бассейнов проводили коронароангиографию (КАГ) и превентивную реваскуляризацию миокарда по показаниям. Средний период наблюдения при анализе отдаленных результатов составил  $57,5 \pm 14,9$  мес. Группы не различались по приему аспирина и статинов, однако пациенты старших возрастных групп чаще принимали бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ( $p < 0,03$ ). С возрастом достоверно увеличивалось количество пациентов, которым проводили КАГ ( $p = 0,002$ ). По результатам выявлено увеличение частоты отдаленной летальности среди старших возрастных групп ( $p = 0,008$ ) и меньшая отдаленная выживаемость ( $p = 0,001$ ) в сравнении с больными до 60 лет. При этом риск наступления летального исхода повышался с увеличением возраста (ОШ 1,11;  $p = 0,001$ ), у курильщиков (ОШ 2,79;  $p = 0,009$ ), при наличии осложнений в постоперационном периоде (ОШ 4,09;  $p = 0,001$ ). В свою очередь, снижение риска смерти ассоциировалось с проведением КАГ и последующей превентивной реваскуляризацией миокарда по показаниям (ОШ 0,15;  $p = 0,001$ ). Таким образом, рутинное проведение КАГ и превентивной реваскуляризации миокарда ассоциировалось со снижением уровня отдаленной смертности, что позволяет рекомендовать агрессивную стратегию дооперационного обследования этой категории больных.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, коронароангиография, некардиальные операции, превентивная реваскуляризация миокарда, выживаемость

В последние годы увеличивается число больных старших возрастных групп, которые подвергаются хирургическим вмешательствам на разных сосудистых бассейнах [16]. Известно, что данный контингент имеет высокий риск развития сердечно-

сосудистых осложнений и смертности как в госпитальном, так и в отдаленном периоде [19, 21].

Известными факторами, увеличивающими вероятность возникновения неблагоприятных событий, являются возраст, курение, сопутствующие заболевания, а также выраженность поражения коронарного русла, степень коронарной и сердечной недостаточности. Для профилактики осложнений используют разные подходы по выявлению больных с высоким риском возникновения неблагоприятных событий: оценку клинического статуса [13], проведение неинвазивных стресс-тестов [20], рутинную коронароангиографию [5, 12, 15]. Если при операциях с низким риском кардиальных осложнений предпочтительной выглядит стратегия с минимальным предоперационным обследованием и медикаментозной профилактикой [3, 11, 20], то при сосудистых операциях, относящихся к вмешательствам с высоким риском, такой подход может быть недостаточен. Во всяком случае, недавние работы отечественных и зарубежных авторов показали преимущества агрессивного подхода у данной категории больных, заключавшегося в рутинном проведении коронароангиографии и превентивной реваскуляризации миокарда [1, 5, 12, 15], в плане улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов операций. Ранее было показано, что у лиц старших возрастных групп чаще выявляли существенные стенозы коронарных артерий и им чаще проводили превентивную реваскуляризацию миокарда, чем у более молодых пациентов. Такая тактика сводила к минимуму число кардиоваскулярных осложнений при сосудистых операциях у лиц старшего возраста [4]. Однако остается неясным вопрос, каковы отдаленные результаты использованной стратегии в разных возрастных

группах пациентов, в частности у больных старших возрастных групп.

Целью настоящего исследования было изучение отдаленной выживаемости после реконструктивных операций на некоронарных сосудистых бассейнах у пациентов разных возрастных групп, а также факторов, влияющих на нее.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 469 историй болезни в двух когортах больных, различавшихся по стратегии предоперационного обследования и тактике снижения периоперационного кардиального риска. В первую когорту вошли 346 больных (средний возраст  $60,7 \pm 8,1$  года; 301 мужчина и 45 женщин), подвергшихся оперативным вмешательствам на каротидном бассейне, аорте и артериях нижних конечностей в клинике Кемеровского кардиологического центра за период с 2006 по январь 2008 г. Вторая когорта представлена 123 больными, оперированными за аналогичный период на базе Клинической больницы № 29 Новокузнецка (средний возраст  $56,8 \pm 7,7$  года; 118 мужчин и 5 женщин). В указанный временной период в Кемеровской клинике использовали тактику проведения коронароангиографии перед операциями на некоронарных артериальных бассейнах всем больным старше 50 лет, а пациентам с клинической картиной ИБС — в обязательном порядке независимо от возраста. Во второй когорте больных предоперационное обследование ограничивалось анализом ЭКГ, осмотром терапевта либо кардиолога.

В рамках настоящего исследования больные обеих когорт были объединены в одну и с учетом возраста на момент проведения оперативного вмешательства разделены на четыре группы: 1-я — пациенты до 60 лет ( $n=256$ ), 2-я — 60–64 лет ( $n=64$ ), 3-я — 65–69 лет ( $n=91$ ) и 4-я — пациенты 70 лет и старше ( $n=58$ ). Группы были сопоставлены между собой по исходным демографическим, клиническим, анамнестическим данным, получаемой терапии, видам оперативного вмешательства, частоте госпитальных и отдаленных осложнений. Дополнительно проведен анализ факторов, ассоциированных с отдаленной летальностью.

В клинике НИИ КПССЗ перед оперативным вмешательством всем больным проводили эхо-КГ на аппарате «Алока 5500». Для выявления окклюзионно-стенотических поражений больным

выполняли цветное дуплексное сканирование артерий экстракраниальных и нижних конечностей (аппарат «Алока 5500»). Ангиографию брахиоцефальных артерий пациентам проводили для получения дополнительной информации о локализации и анатомических особенностях облитерирующих изменений после выполнения цветного дуплексного сканирования. Пациенты с поражением аорты и её крупных ветвей, атеросклерозом артерий нижних конечностей подвергались аортографии и/или селективной периферической ангиографии. Большинству пациентов клиники НИИ одновременно с исследованием некоронарных артериальных бассейнов или в предшествующий период времени (но не ранее, чем за 6 мес) проводили коронарную ангиографию. При выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий ( $\geq 70\%$ , а для ствола левой коронарной артерии  $\geq 50\%$ ) решение о дальнейшей хирургической тактике, необходимости проведения превентивной реваскуляризации миокарда принималось коллегиально с учетом риска как самой некардиальной операции, так и реваскуляризации миокарда. В условиях больницы Новокузнецка данные о сопутствующих заболеваниях и данные дополнительного обследования получали, как правило, на амбулаторном этапе.

Отдаленные результаты после вмешательств на некоронарных артериальных бассейнах оценивали через 3–5 лет (по состоянию на июль 2012 г.). Сбор информации производили при непосредственном визите пациента в клинику, контакте по телефону. При отсутствии связи с больным информацию получали по запросу в органы ЗАГС Кемеровской области.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Для статистической обработки результатов использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 8.0. Для принятия решения о виде распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me \pm Q$ ). Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический метод Краскелла–Уоллиса. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Связь возможных факторов с развитием летального исхода в отдаленном периоде оценивали в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном

анализе составлял меньше 0,1. Многофакторный анализ выполняли методом пошагового исключения. Первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобраным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha \leq 0,1$ . Уровень статистической значимости показателей был определен как  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Общая клиническая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1. Обращает на себя внимание преобладание во всех группах

мужчин и уменьшение их количества с возрастом ( $p=0,035$  для тренда). Также выявлена достоверная разница по количеству курильщиков, которых в 1-й группе было достоверно больше (38,3%) по сравнению с остальными группами ( $p=0,001$ ). По ИМТ межгрупповых различий не выявлено ( $p=0,439$ ). Группы не различались по приему аспирина и статинов, однако выявлены различия в приеме бета-блокаторов и ингибиторов АПФ, которые чаще принимали пациенты старших возрастных групп ( $p=0,025$  и  $p=0,007$ , соответственно). По наличию инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе группы между собой не различались ( $p=0,180$ ). Не выявлено межгрупповых различий и по коли-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в разных возрастных группах

Показатель	Группы, n=469				p
	1-я (<60 лет), n=256	2-я (60–64 года), n=64	3-я (65–69 лет), n=91	4-я (>70 лет), n=58	
Мужской пол, n (%)	233 (91,0)	61 (95,3)	78 (85,7)	47 (81,0)	0,035
Возраст, лет ( $Me \pm Q$ )	54,5 $\pm$ 6,0	62,0 $\pm$ 2,0	67,0 $\pm$ 2,0	73,0 $\pm$ 4,0	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $Me \pm Q$ )	25,7 $\pm$ 4,8	25,8 $\pm$ 5,1	25,4 $\pm$ 4,6	26,5 $\pm$ 5,0	0,439
Курение, n (%)	98 (38,3)	23 (35,9)	24 (26,4)	13 (22,4)	0,001
Аспирин, n (%)	211 (82,4)	54 (84,4)	77 (84,6)	49 (84,5)	0,947
Бета-блокаторы, n (%)	151 (59,0)	40 (62,5)	62 (68,1)	46 (79,3)	0,025
Ингибиторы АПФ, n (%)	172 (67,2)	48 (75,0)	71 (78,0)	51 (87,9)	0,007
Статины, n (%)	33 (12,9)	12 (18,8)	12 (13,2)	7 (12,1)	0,643
ПИКС, n (%)	99 (38,7)	20 (31,3)	32 (35,2)	14 (24,1)	0,180
АГ, n (%)	199 (77,7)	57 (89,1)	75 (82,4)	52 (89,7)	0,034
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (2,7)	1 (1,6)	16 (17,6)	9 (15,5)	0,001
ХСН, n (%)	171 (66,8)	51 (79,7)	76 (83,5)	48 (82,8)	0,024
ОНМК, n (%)	34 (13,3)	9 (14,1)	12 (13,2)	13 (22,4)	0,339
Сахарный диабет, n (%)	21 (8,2)	8 (12,5)	8 (8,8)	3 (5,2)	0,540
СПХ, n (%)	112 (43,8)	38 (59,4)	36 (39,6)	23 (39,7)	0,001
ХПН, n (%)	1 (0,4)	0	1 (1,1)	0	0,683
ХОБЛ, n (%)	49 (19,1)	14 (21,9)	14 (15,4)	5 (8,6)	0,188
ФВ ЛЖ, % ( $Me \pm Q$ )	62 $\pm$ 12	62 $\pm$ 10	60 $\pm$ 10	54 $\pm$ 15	0,658
КДР ЛЖ, см ( $Me \pm Q$ )	5,4 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,6	5,4 $\pm$ 0,7	0,047
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	74,7 $\pm$ 26,1	69,0 $\pm$ 11,5	62,5 $\pm$ 30,8	63,7 $\pm$ 19,0	0,001
Общий холестерин, ммоль/л ( $Me \pm Q$ )	5,8 $\pm$ 1,9	5,5 $\pm$ 2,1	4,9 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 2,2	0,085
Индекс атерогенности, $Me \pm Q$	4,0 $\pm$ 2,2	3,4 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 1,7	3,0 $\pm$ 2,2	0,362
Глюкоза, ммоль/л ( $Me \pm Q$ )	5,3 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 1,1	5,3 $\pm$ 1,1	0,878
Креатинин, мкмоль/л ( $Me \pm Q$ )	93,0 $\pm$ 26,0	101,0 $\pm$ 14,0	98,5 $\pm$ 38,0	97,0 $\pm$ 24,5	0,001

Примечание. ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СПХ — синдром перемежающейся хромоты, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка

честву инсультов ( $\rho=0,339$ ), наличию сахарного диабета ( $\rho=0,540$ ), ХПН ( $\rho=0,683$ ) и ХОБЛ ( $\rho=0,188$ ). С возрастом отмечено увеличение числа больных с артериальной гипертензией (АГ,  $\rho=0,034$ ), фибрилляцией предсердий ( $\rho=0,001$ ), ХСН ( $\rho=0,024$ ) и синдромом перемежающейся хромоты ( $\rho=0,001$ ).

По основным клинико-биохимическим показателям группы достоверно не отличались. Однако выявлено различие по скорости клубочковой фильтрации, которая была достоверно больше у больных до 60 лет ( $74,7 \pm 26,1$ ;  $\rho=0,0001$ ), и по уровню креатинина, который преобладал в старших возрастных группах ( $\rho=0,001$  для тренда). При анализе эхо-КГ-показателей выявлены достоверные различия по конечному диастолическому размеру ЛЖ, который преобладал в 1-й и 4-й группах, в сравнении со 2-й и 3-й ( $\rho=0,047$  для тренда).

На рис. 1 видно, что с возрастом достоверно увеличивалось количество пациентов, которым проводили коронароангиографию ( $\rho=0,002$ ). Однако по количеству значимых поражений коронарных артерий достоверных межгрупповых различий получено не было (табл. 2). Не выявлено различий и по числу проведенных в анамнезе реваскуляризации миокарда ( $\rho=0,082$ ), каротидной эндалтерэктомии ( $\rho=0,460$ ) и реконструктивных операций на артериях нижних конечностей ( $\rho=0,604$ ).

Структура госпитальных осложнений в зависимости от вида вмешательств представлена в

табл. 3. По общему количеству периоперационных осложнений при всех видах вмешательства (каротидная эндалтерэктомия, операции на артериях нижних конечностей и брюшном отделе аорты) группы не различались ( $\rho=0,621$ ). В нашем исследовании госпитальная летальность увеличивалась с возрастом, однако статистических различий достигнуто не было ( $\rho=0,381$ ), а в группе больных старше 70 лет и вовсе не отмечена. Не выявлено различий и по количеству кардиальных и цереброваскулярных осложнений ( $\rho=0,943$  и  $\rho=0,469$ , соответственно), а также кровотечений ( $\rho=0,405$ ), несмотря на некоторое увеличение частоты их возникновения в старших возрастных группах.

Средний период наблюдения при анализе отдаленных результатов составил  $57,5 \pm 14,9$  мес. Выявлена значительная разница по частоте отдаленной летальности между больными до 60 лет и более старшей возрастной категории ( $\rho=0,008$ ), где пик значений отмечен среди больных 4-й группы (рис. 2).

На представленном графике кривой выживаемости (рис. 3), полученной методом Каплана—Майера, показана лучшая выживаемость на протяжении анализируемого периода наблюдения среди больных 1-й группы по сравнению с больными старших возрастных групп ( $\rho=0,001$ ). Однако ни в одной из групп медиана времени выживаемости достигнута не была.

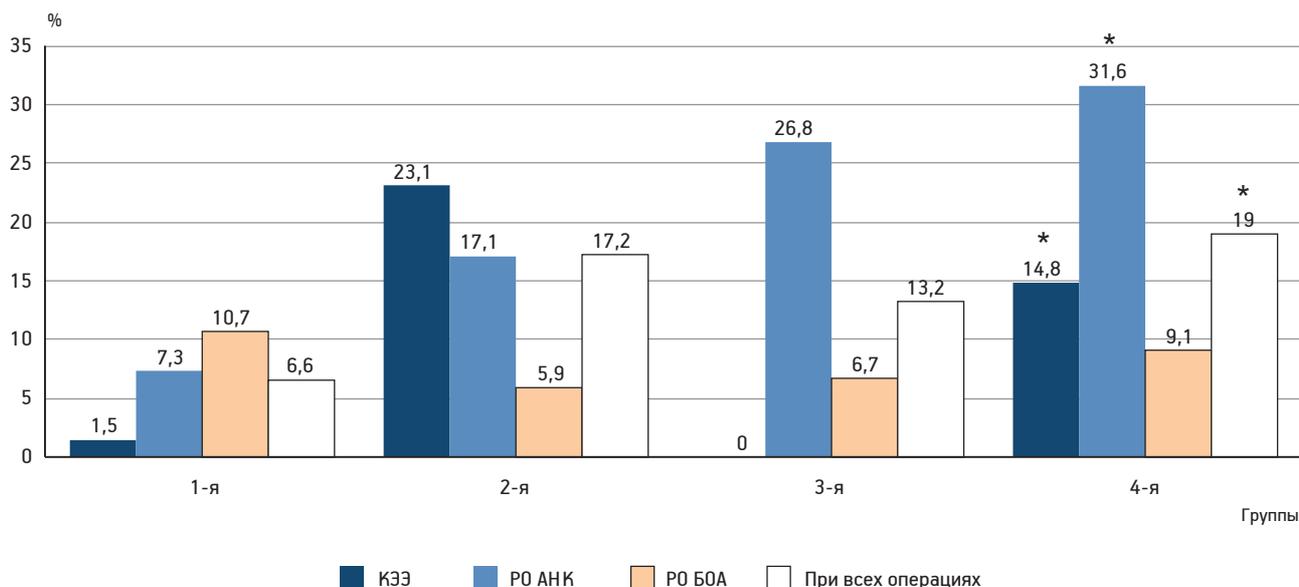


Рис. 1. Отдаленная летальность при сосудистых операциях у пациентов разных возрастных групп: КЭЭ — каротидная эндалтерэктомия; РО АНК — реконструктивные операции на артериях нижних конечностей; РО БОА — реконструктивные операции на брюшном отделе аорты.

\*  $\rho < 0,01$  для тренда

Таблица 2

**Данные по тяжести поражения коронарного русла и количеству проведенных  
реваскуляризирующих вмешательств в анамнезе**

Показатель	Группы, n=469				p
	1-я (<60 лет), n=256	2-я (60–64 года), n=64	3-я (65–69 лет), n=91	4-я (>70 лет), n=58	
Значимые поражения КА, n (%)					
стенозы одной КА	48 (33,6)	14 (35,9)	16 (26,7)	10 (21,3)	0,326
двух КА	39 (27,3)	8 (20,5)	18 (30,0)	13 (27,7)	0,773
трех КА	26 (18,2)	11 (28,2)	7 (11,7)	13 (27,6)	0,098
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	62 (24,2)	23 (35,9)	24 (26,4)	7 (12,1)	0,082
КШ	46 (18,0)	15 (23,4)	15 (16,5)	3 (5,2)	0,042
ЧКВ	16 (6,3)	8 (12,5)	9 (9,9)	4 (6,9)	0,335
КЭЭ в анамнезе, n (%)	16 (6,3)	4 (6,3)	9 (9,9)	2 (3,5)	0,460
РО АНК в анамнезе, n (%)	12 (4,7)	4 (6,3)	3 (3,3)	1 (1,7)	0,604

*Примечание.* КА — коронарная артерия; КШ — коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КЭЭ — каротидная эндартэктомиа; РО АНК — реконструктивные операции на артериях нижних конечностей

Таблица 3

**Госпитальные результаты при сосудистых операциях в разных возрастных группах**

Неблагоприятное событие	Группы, n=469				p
	1-я (<60 лет), n=256	2-я (60–64 года), n=64	3-я (65–69 лет), n=91	4-я (>70 лет), n=58	
<i>При всех видах вмешательств</i>					
Общее количество, n (%)	16 (6,3)	4 (6,3)	9 (9,9)	4 (6,9)	0,621
Летальность, n (%)	3 (1,2)	1 (1,6)	3 (3,3)	0	0,381
Инфаркт миокарда, n (%)	5 (2,0)	2 (3,1)	2 (2,2)	1 (1,7)	0,943
ОНМК, n (%)	6 (2,3)	0	1 (1,1)	2 (3,5)	0,469
Кровотечения, n (%)	2 (0,8)	1 (1,6)	3 (3,3)	1 (1,7)	0,405
<i>Каротидная эндартэктомиа</i>					
	n=69	n=13	n=37	n=27	
Общее количество, n (%)	11 (15,9)	0	2 (10,8)	3 (11,1)	0,447
Летальность, n (%)	2 (2,9)	0	0	0	0,523
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (5,8)	0	1 (2,7)	1 (3,7)	0,742
ОНМК, n (%)	3 (4,4)	0	0	2 (7,4)	0,358
Кровотечения, n (%)	2 (2,9)	0	1 (2,7)	0	0,764
<i>Операции на артериях нижних конечностей</i>					
	n=123	n=35	n=41	n=19	
Общее количество, n (%)	4 (3,3)	1 (2,9)	5 (12,2)	0	0,477
Летальность, n (%)	0	0	2 (4,9)	0	0,034
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (0,8)	1 (2,9)	1 (2,4)	0	0,693
ОНМК, n (%)	3 (2,4)	0	0	0	0,505
Кровотечения, n (%)	0	0	2 (4,9)	0	0,034
<i>Операции на брюшном отделе аорты</i>					
	n=75	n=17	n=15	n=11	
Общее количество, n (%)	2 (2,7)	3 (17,6)	2 (13,3)	1 (9,1)	0,342
Летальность, n (%)	1 (1,3)	1 (5,9)	1 (6,7)	0	0,475
Инфаркт миокарда, n (%)	0	1 (5,9)	0	0	0,115
ОНМК, n (%)	1 (1,3)	0	1 (6,7)	0	0,433
Кровотечения, n (%)	0	1 (5,9)	0	1 (9,1)	0,075

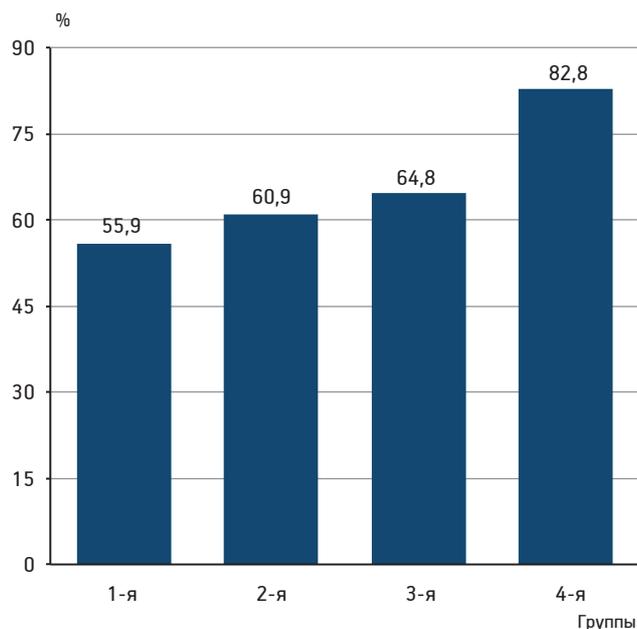


Рис. 2. Доля пациентов в группах больных, которым выполняли коронароангиографию до хирургических вмешательств на некоронарных сосудистых бассейнах.

$p=0,002$  для тренда

Выявление факторов, влияющих на отдаленную смертность после оперативных вмешательств на некоронарных сосудистых бассейнах, проводилось с помощью логистического регрессионного анализа (табл. 4). В однофакторной модели логистической регрессии показано значимое влияние на увеличение отдаленной смертности возраста, курения, перенесенных ранее острых коронарных и цереброваскулярных событий, наличие хронических заболеваний, а также перенесенных осложнений в постоперационном периоде. В свою очередь, на снижение уровня отдаленной смертности оказывали влияние прием аспирина, бета-блокаторов и ингибиторов АПФ, а также проведение в дооперационном периоде коронароангиографии для оценки состояния коронарного русла (с последующей превентивной реваскуляризацией миокарда при наличии показаний).

В уравнении множественной логистической регрессии риск наступления летального исхода повышался с возрастом (OR 1,11 на 1 год увеличения возраста; 95 % ДИ 1,06–1,16;  $p=0,001$ ), у курильщиков (OR 2,79; 95 % ДИ 1,30–6,02;  $p=0,009$ ), при наличии осложнений в постоперационном периоде (OR 4,09; 95 % ДИ 1,80–9,29;  $p=0,001$ ). Снижение риска летальных исходов отмечали при стратегии с проведением коронароангиографии и последующей превентивной рева-

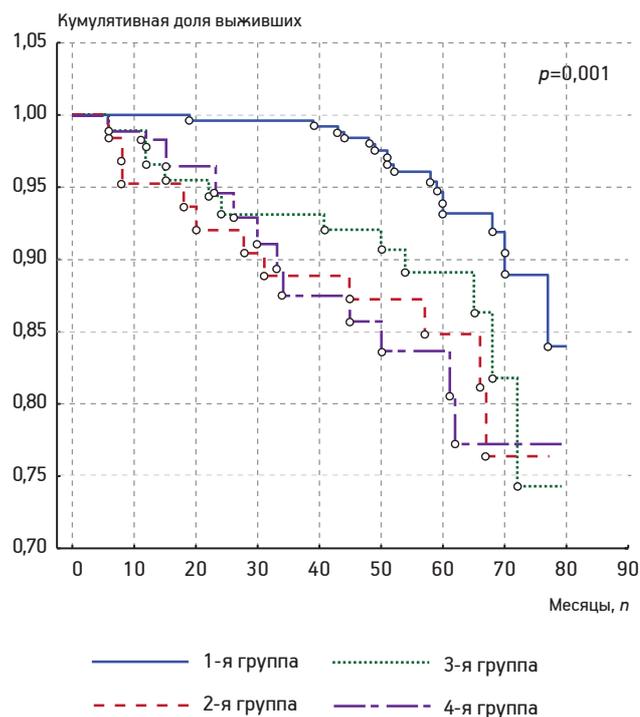


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана–Мейера после сосудистых операций у пациентов разных возрастных групп

скуляризацией миокарда при наличии показаний (OR 0,15; 95 % ДИ 0,07–0,32;  $p=0,001$ ).

В настоящем исследовании показано увеличение частоты отдаленной летальности в старших возрастных группах после хирургических вмешательств на некоронарных сосудистых бассейнах. Помимо возраста, негативное влияние на прогноз у данной категории больных имели также курение и осложнения в периоперационном периоде. Наоборот, независимое благоприятное воздействие на прогноз отмечали только для одного фактора — выполнения коронароангиографии в предоперационном периоде (и последующей реваскуляризации миокарда при наличии показаний).

При проведении сосудистых операций возраст пациентов является одним из факторов, связанных с повышением периоперационной летальности пациентов [6, 8, 15], и даже входит в некоторые прогностические шкалы по оценке периоперационного риска у данной категории больных [7]. В опубликованном ранее исследовании было показано, что неблагоприятное воздействие возраста на непосредственные результаты сосудистых операций удалось нивелировать в когорте пациентов с выполнением перед операцией коронароангиографии и реваскуляризации миокарда [4]. Однако есть данные, что даже при отсутствии влияния возраста

## Влияние разных факторов на общую смертность в отдаленном периоде

Показатель	OR	95% ДИ	p
<i>Результаты однофакторного анализа</i>			
Возраст	1,04	1,01–1,08	0,018
Курение	5,09	2,13–12,15	0,001
Стенокардия	2,47	1,36–4,50	0,003
ПИКС	2,03	1,06–3,89	0,032
АГ	1,95	1,04–3,67	0,038
ХСН	1,87	1,05–3,34	0,032
ОНМК	3,78	0,92–15,51	0,064
СПХ	1,64	1,11–2,41	0,013
ХОБЛ	2,41	1,30–4,49	0,005
Бета-блокаторы	0,13	0,07–0,24	0,001
Ингибиторы АПФ	0,44	0,25–0,77	0,004
Аспирин	0,34	0,19–0,64	0,001
Коронарография	0,14	0,07–0,27	0,001
КДР ЛЖ	1,91	0,97–3,73	0,059
Осложнения в госпитальном периоде	2,44	1,16–5,12	0,018
ИМ в постоперационном периоде	5,00	1,36–18,35	0,015
<i>Результаты многофакторного анализа</i>			
Возраст	1,11	1,06–1,16	0,001
Курение	2,79	1,30–6,02	0,009
Коронарография	0,15	0,07–0,32	0,001
Осложнения в госпитальном периоде	4,09	1,80–9,29	0,001

*Примечание.* ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, СПХ — синдром перемежающейся хромоты, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка

на госпитальную периоперационную летальность у пациентов старше 70 лет, через полгода в этой группе больных отмечено увеличение смертности [17]. Неудивительно, что схожие данные были получены и нами. Тем не менее, стратегия с использованием превентивной реваскуляризации миокарда благоприятно влияла и на отдаленный прогноз пациентов, как показано в настоящем исследовании.

В последние годы появились данные о предпочтительности использования стратегии с превентивной реваскуляризацией миокарда у больных перед некардиальными операциями высокого риска. Так, в работе М. Монасо и соавт. [15] рутинное проведение коронароангиографии и последующую плановую реваскуляризацию миокарда сравнивали со стратегией, основанной на проведении коронароангиографии и реваскуляризации только после предварительного выявления ишемии миокарда при неинвазивных тестах. При проспективном наблюдении в течение  $58 \pm 17$  мес выживание было существенно выше в основной группе, чем в контрольной ( $p=0,01$ ). Выживание без кардиоваскулярных событий в течение 4 лет составило  $69,6 \pm 4,7\%$

в контрольной группе и  $86,6 \pm 3,6\%$  в основной группе с абсолютным снижением риска на  $16,7\%$  и относительным снижением риска на  $59,4\%$  (95% ДИ 1,4–6,8;  $p=0,04$ ). При восьмилетнем наблюдении выживание без кардиоваскулярных событий составило, соответственно,  $53,5 \pm 6,3$  и  $77,5 \pm 4,8\%$ , со снижением риска в абсолютных значениях на  $19,8\%$  и в относительных — на  $53,6\%$  (95% ДИ 1,4–5,7;  $p=0,002$ ) [15].

В другом рандомизированном исследовании [12] сравнивали результаты операции каротидной эндактерэктомии в двух группах больных без клинической картины ИБС. В первой группе проводили обязательную дооперационную коронароангиографию и при наличии показаний — стентирование коронарных артерий, во второй группе сосудистую операцию проводили без какого-либо дополнительного обследования. В этой работе у 31% больных первой группы выявлены существенные поражения коронарных артерий, этим пациентам перед операцией провели стентирование коронарных артерий. Среди этих больных постоперационная летальность составила 0%, во второй группе — 0,9%

( $\rho=0,24$ ). В первой группе также не было периоперационных ИМ, во второй они встретились у 4,3 % больных, включая один фатальный инфаркт миокарда ( $\rho=0,01$ ). При логистическом регрессионном анализе было показано, что предоперационная коронароангиография была единственным независимым предиктором отсутствия развития ишемии миокарда после операции каротидной эндартерэктомии. К сожалению, данных отдаленного наблюдения в этой работе не приведено.

Отечественными авторами получены аналогичные результаты [1, 5]. Так, в ретроспективном исследовании показано, что превентивная операция коронарного шунтирования улучшает отдаленный прогноз при сосудистых операциях, при этом профилактическое вмешательство на коронарных артериях не приносит дополнительного риска оперативного лечения [1]. В другой работе проводили сопоставление результатов хирургического лечения двух групп больных с неосложненной инфраренальной аневризмой брюшного отдела аорты. Первую группу составили 69 больных, которым выполняли оперативное лечение аневризмы брюшного отдела аорты на фоне медикаментозной профилактики возможных осложнений со стороны сердца и головного мозга. Вторую группу составили 80 пациентов, которым, при наличии показаний, на первом этапе выполняли хирургическую коррекцию нарушений кровоснабжения в системе коронарного русла и брахиоцефальных артерий, на окончательном этапе производили вмешательство на брюшном отделе аорты. Предварительная хирургическая коррекция коронарного кровотока позволила уменьшить частоту кардиальных осложнений с 10,1 до 1,2 % в раннем послеоперационном периоде и с 15 до 1,7 % в отдаленном, а также достоверно снизить периоперационную летальность с 23,2 до 7,5 %. Актуарная пятилетняя выживаемость больных 1-й группы составила 77,5 %, больных 2-й группы — 91,3 % [5]. С этими данными согласуются результаты довольно давнего также ретроспективного исследования, в котором на 6 895 пациентах было показано, что проведение коронарного шунтирования перед большими сосудистыми операциями приводило к снижению годичной смертности с 12,4 до 7,1 % при операциях на аорте и с 14,9 до 9,5 % — на артериях нижних конечностей [9].

Выбиваются из этого ряда результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований середины прошлого десятилетия — CARP и DECREASE-V [14, 18]. В исследовании CARP

не отмечено улучшения отдаленных результатов лечения при превентивной реваскуляризации у пациентов, оперированных на некоронарных артериальных бассейнах [14]. Ограничения данного исследования заключались во включении малого числа больных с трехсосудистым поражением (только 32 %), а наличие поражения ствола левой коронарной артерии или низкой фракции выброса ЛЖ исходно было критерием исключения из исследования. То есть в данное исследование были включены пациенты заведомо более легкие, чем больные в реальной клинической практике. Недавно опубликованное субисследование того же исследования, включавшее 109 больных с операциями на аорте, свидетельствует о том же. В этой работе показано преимущество превентивной реваскуляризации миокарда по сравнению с медикаментозной терапией в плане снижения смертности и развития нефатального ИМ при проспективном наблюдении в течение 2,7 года [10].

В исследовании DECREASE-V, наоборот, включали пациентов с обширной ишемией миокарда при нагрузочных тестах перед проведением операций на брюшной аорте и нижних конечностях, которых рандомизировали в группы с проведением предварительной реваскуляризации миокарда и без нее. Частота комбинированной первичной конечной точки (смерть от любых причин и нефатальный ИМ в течение 30 дней) в группах не различалась (43 % после реваскуляризации и 33 % без реваскуляризации;  $\rho=0,30$ ) [18]. Не отмечено различий между группами и при проспективном наблюдении: при наблюдении в течение 2,8 года выживание составило 64 % в группе без реваскуляризации миокарда против 61 % в группе с предварительной коронарной реваскуляризацией, частота выживания без нефатальных ИМ и коронарной реваскуляризации также была сходной в обеих группах и составила 49 и 42 %, соответственно [18]. Следует отметить, что и в этом исследовании отмечаются существенные ограничения: неоптимальная антикоагулянтная терапия больных в группе реваскуляризации миокарда, крайне высокое число периоперационных инфарктов и летальность в обеих группах.

Вследствие этого возникли обоснованные сомнения в возможности опираться на данные этих двух исследований при выборе тактики предоперационного лечения [2]. При этом приходится с сожалением признать, что результаты этих работ послужили основой последних рекомендаций ЕОК и РОК по предоперационной оценке риска

кардиальных осложнений, где упор делается на медикаментозную профилактику данных осложнений [3, 11]. Тем не менее, исследования последних лет свидетельствуют в пользу превентивной реваскуляризации миокарда, во всяком случае перед операциями высокого риска (то есть на аорте и крупных сосудах) [1, 4, 5, 12, 15]. Как показало настоящее исследование, особенно показано такое вмешательство в старших возрастных группах, поскольку оно способствует улучшению у них как непосредственных результатов сосудистых операций, так и отдаленного выживания.

### Заключение

У пациентов старших возрастных групп отмечено возрастание общей смертности при отдаленном наблюдении в течение 4,5 года после выполнения реконструктивных операций на аорте и некоронарных сосудистых бассейнах. Помимо возраста, независимое влияние на увеличение общей смертности в отдаленные сроки после операции на некоронарных сосудистых бассейнах оказывают также наличие периоперационных осложнений и курение пациентов. В свою очередь, рутинное проведение коронароангиографии и превентивная реваскуляризация миокарда ассоциировались со снижением уровня отдаленной смертности, что позволяет рекомендовать агрессивную стратегию дооперационного обследования этой категории больных.

### Литература

1. Базылев В. В., Черногринов А. Е., Воеводин А. Б. Оценка отдаленной выживаемости у больных с периферическим атеросклерозом, перенесших вмешательство на коронарных артериях // *Ангиология и сосуд. хир.* 2013. Т. 19. № 1. С. 93–99.
2. Барбараш Л. С., Сумин А. Н., Барбараш О. Л., Иванов С. В. Оценка и коррекция периоперационного риска сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных операциях // *Кардиология.* 2012. № 5. С. 77–87.
3. *Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств: Национальные рекомендации.* Комитет экспертов ВНОК // *Кардиоваскулярная тер. и проф.* 2011. Т. 6 (Прилож. 3). С. 1–28.
4. Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Евдокимов Д. О. и др. Влияние пожилого возраста на риск периоперационных осложнений при операциях на некоронарных сосудистых бассейнах // *Успехи геронтол.* 2012. Т. 25. № 1. С. 143–151.
5. Чернявский А. М., Карпенко А. А., Рахметов Н. Р. и др. Выбор и этапность хирургического вмешательства у больных с инфраренальной аневризмой брюшной аорты при сочетанном поражении коронарного русла и брахиоцефальных артерий // *Ангиология и сосуд. хир.* 2011. Т. 17. № 3. С. 111–119.
6. Ballotta E., Da Giau G., Militello C. et al. Major elective surgery for vascular disease in patients aged 80 or more: perioperative (30-day) outcomes // *Ann. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 21. P. 772–779.
7. Bertges D. J., Goodney P. P., Zhao Y. et al. Vascular Study Group of New England. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients // *J. Vasc. Surg.* 2010. Vol. 52. P. 674–683.
8. Feringa H. H., Bax J. J., Karagiannis S. E. et al. Elderly patients undergoing major vascular surgery: risk factors and medication associated with risk reduction // *Arch. Geront. Geriat.* 2009. Vol. 48. P. 116–120.
9. Fleisher L. A., Eagle K. A., Shaffer T., Anderson G. F. Perioperative and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population // *Anesth. Analg.* 1999. Vol. 89. P. 849–855.
10. Garcia S, Rider J. E., Moritz T. E. et al. Preoperative coronary artery revascularization and long-term outcomes following abdominal aortic surgery in patients with abnormal myocardial perfusion scans: a subgroup analysis of the coronary artery revascularization prophylaxis trial // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2011. Vol. 77. № 1. P. 134–141.
11. *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery* The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Europ. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2769–2812.
12. Illuminati G., Ricco J.-B., Greco C. et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: A Randomised Controlled Trial // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010 Vol. 39. № 2. P. 139–145.
13. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 1043–1049.
14. McFalls E. O., Ward H. B., Moritz T. E. et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 27. P. 2795–2804.
15. Monaco M., Stassano P., Di Tommaso L. et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients. A Prospective, Randomized Study // *JACC.* 2009. Vol. 54. P. 989–996.
16. Natarajan A., Samadian S., Clark S. Coronary artery bypass surgery in elderly people // *Postgrad. Med. J.* 2007. Vol. 83. P. 154–158.
17. Naughton C., Feneck R. O. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. P. 768–776.
18. Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R. et al. DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. № 17. P. 1763–1769.
19. Serrão M., Graça F., Rodrigues R. et al. Coronary artery bypass grafting in octogenarians: long-term results // *Rev. Port. Cardiol.* 2010. Vol. 29. P. 989–998.
20. Wijeyesundera D. N., Beattie W. S., Austin P. C. et al. Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study // *Brit. med. J.* 2010. Vol. 340. doi: 10.1136/bmj.b5526.
21. Zingone B., Gatti G., Rauber E. et al. Early and late outcomes of cardiac surgery in octogenarians // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 87. P. 71–78.

*A. N. Sumin<sup>1</sup>, R. A. Gayfulin<sup>1</sup>, E. V. Korok<sup>1</sup>, S. D. Panfilov<sup>2</sup>, D. O. Evdokimov<sup>1</sup>, O. I. Raykh<sup>1</sup>,  
A. V. Bezdenezhnykh<sup>1</sup>, E. E. Kislov<sup>2</sup>, S. V. Ivanov<sup>1</sup>, L. S. Barbarash<sup>1</sup>*

**LONG-TERM SURVIVAL AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY ON NON-CORONARY ARTERIES  
IN DIFFERENT AGE GROUPS**

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of RAMS,  
6 Sosnovy bulv., Kemerovo 650002; e-mail: sumian@cardio.kem.ru;

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital № 29, 49 pr. Sovetskoy Armii, Novokuznetsk 654038, Russia

The study was aimed at assessing long-term survival after reconstructive surgery on non-coronary arteries in different age groups as well as the confounding factors. 469 case histories were analyzed retrospectively. The most patients underwent coronary angiography (CA) and preventive myocardial revascularization along with non-coronary artery exam. The mean follow-up period was 57,5±14,9 months. The groups were similar in terms of aspirin and statin therapy; however, older patients more often received beta-blockers and ACE inhibitors ( $p<0,03$ ). The number of patients who undergone CA increased with age ( $p=0,002$ ). Older patients had higher long-term mortality ( $p=0,008$ ) and poorer long-term survival ( $p=0,001$ ) as compared to patients below 60 years of age. The risk of death increased with age (OR 1,11;  $p=0,001$ ), in smokers (OR 2,79;  $p=0,009$ ) and in case of complications in the postoperative period (OR 4,09;  $p=0,001$ ). In turn, lower mortality was associated with CA and further preventive myocardial revascularization, if medical reasons (OR 0,15;  $p=0,001$ ). Thus, routine CA and preventive myocardial revascularization were associated with lower long-term mortality. This allows recommending an aggressive preoperative assessment to this category of patients.

**Key words:** *older age, coronary angiography, non-cardiac surgeries, preventive myocardial revascularization, survival*

*А. Л. Арьев<sup>1</sup>, А. А. Чесноков<sup>2</sup>*

## ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОПЛАСТИКА, РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ В ГЕРИАТРИИ.

### Часть II. Контраст-индуцированная нефропатия в интервенционной геронтокардиологии (эпидемиология и факторы риска)

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev\_al@mail.ru; <sup>2</sup> Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148

Представлен аналитический обзор литературы в трех частях по проблеме чрескожной ангиопластики у пациентов старших возрастных групп с острой сердечно-сосудистой патологией. Во 2-й части представлен обзор эпидемиологии и факторов риска возникновения контраст-индуцированной нефропатии в интервенционной геронтокардиологии.

**Ключевые слова:** контраст-индуцированная нефропатия, эпидемиология, факторы риска, пожилой и старческий возраст

В настоящее время в мире наблюдается непрерывный рост числа рентгеноконтрастных процедур, связанный, прежде всего, с бурным развитием сосудистой хирургии. Сами процедуры становятся все сложнее, что нередко сопровождается увеличением объема вводимых рентгеновских контрастных препаратов. Нарастает и число больных с наличием факторов риска, которым проводят рентгеноконтрастные исследования.

Под контраст-индуцированной нефропатией (КИН) понимают нарастание кинин-калликреиновой системы крови (ККСК) более чем на 25 % от исходного уровня или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) в течение 48 ч после выполнения рентгеноконтрастного исследования при отсутствии других причин, которые могут привести к повышению ККСК. При этом у 80 % пациентов с КИН нарастание концентрации креатинина происходит в первые сутки после введения контраста [3]. Некоторые авторы, определяя понятие КИН, продлевают срок регистрации нарастания ККСК до 3 сут после введения рентгеновского контраста [5]. Возвращение к нормальному или близкому к

нормальному уровню происходит в течение 1–3 нед [20].

К началу XXI в. только в США выполняли более 1 млн рентгеноконтрастных процедур в год. При этом частота КИН, по некоторым данным, превышала 150 тыс. в год. КИН считают третьей по частоте причиной внутрибольничной острой почечной недостаточности (ОПН) [9, 26, 32, 66].

Частота КИН в общей популяции, по разным сообщениям, колеблется от 1,2 до 1,6 % [55, 58]. Она зависит от многих факторов, наиболее значимым из которых является степень нарушения функции почек. Так, у пациентов с нормальной функцией почек частота развития КИН не превышает 5 % случаев [54]. По данным E. Levy и соавт. (1996), проанализировавших результаты исследования более чем у 16 тыс. пациентов (КТ головного мозга, органов, коронарная и периферическая ангиография), КИН выявлена у 1 % больных ( $n=174$ ) [45]. В другом большом эпидемиологическом исследовании [49] КИН диагностирована в среднем у 14,5 % пациентов, но ее частота отличалась значительной вариабельностью (0–90 %) в зависимости от наличия факторов риска, особенно предшествующего нарушения функции почек, сахарного диабета (СД), класса и объема применяемых рентгеноконтрастных средств (РКС). Так, если у пациентов с СД при незначительном нарушении функции почек частота нефропатии колебалась от 9 до 40 % случаев, то в группе больных СД, у которых снижение функции почек оценивали как значительное, КИН отмечали у 50–90 % пациентов [46, 64, 68].

В зависимости от наличия факторов риска, особенно предшествующего нарушения функции почек, ОПН при КИН составляет приблизительно 12 % и является одной из трех основных причин госпитализации этих больных [53]. Летальность, обусловленная ОПН, также остается высокой и достигает 30 % [22]. По данным Р. McCullough и соавт. (1997), внутригоспитальная летальность при ОПН среди больных, подвергшихся коронарной ангиографии, составляет 35,7 %, а двухлетняя выживаемость — 18,8 %. Увеличение риска смерти обусловлено, с одной стороны, как предшествующими непочечными заболеваниями, с другой — ассоциацией с такими состояниями, как сепсис, кровотечение, кома или респираторная недостаточность [65].

Тяжелые случаи КИН, сопровождающиеся выраженной ОПН, в том числе требующей проведения заместительной почечной терапии, встречаются довольно редко; однако в этих случаях внутрибольничная летальность очень высока. Двухлетняя выживаемость у лиц с КИН, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии, не превышает 19 % [3].

Развитие КИН, даже не сопровождающейся выраженной ОПН, может ассоциироваться с ухудшением отдаленного прогноза. Например, четырехлетняя выживаемость у больных после коронарной ангиопластики, перенесших КИН (нарастание ККСК >44,2 мкмоль/л после процедуры), оказалась достоверно меньше по сравнению с пациентами, у которых этого осложнения не наблюдали [3]. Частота КИН еще выше у больных с разной сердечно-сосудистой патологией, что неудивительно, учитывая высокое число факторов риска развития КИН в этой группе больных. По данным клиники Mayo [59], частота развития КИН у 7 586 пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, составила 3,3 %. В исследовании Р. McCullough и соавт. (1997), где были проанализированы данные 1 826 пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, КИН была зарегистрирована в 14,5 % случаев; гемодиализ потребовался в 0,7 % клинических наблюдений [49].

Влияние КИН после коронарной ангиографии на прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда до конца еще не определено. К. Jujo и соавт. (2006) изучали частоту, признаки и прогностическую значимость таких нефропатий у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесшим срочную коронарную ангиографию [42]. Были обследованы

115 пациентов. Нефропатия, вызванная РКС, возникла у 15 из них (11,4 %). Предвестниками ее являлись уже существующие заболевания почек. Госпитальная смертность у больных с нефропатией была выше, чем у пациентов без нее (13,3 % по сравнению с 1,7 %). Авторы делают вывод, что рентгеноконтрастная нефропатия является независимым предиктором смертности у больных с острым инфарктом миокарда, перенесших срочную коронарную ангиографию. К тем же выводам пришли и другие авторы [36, 37, 47].

D. Conen и соавт. (2006) предполагают, что гипертензия является независимым фактором риска развития рентгеноконтрастной нефропатии у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства [31]. Авторы обследовали 1 383 пациента, у 63 % из них была гипертензия. Контрастная нефропатия развилась у 17 из 874 больных гипертонической болезнью (2 %); в группе пациентов без гипертонии частота КИН оказалась существенно ниже и составила 0,4 % (2 из 508 пациентов). Опираясь на эти данные, авторы пришли к выводу о необходимости дальнейших исследований, направленных на снижение риска развития контрастной нефропатии у больных, страдающих гипертонической болезнью.

Наращение частоты КИН становится серьезной причиной роста затрат на здравоохранение. Отмечено, например, что даже транзитное нарастание ККСК увеличивает срок пребывания пациента в отделении интенсивной терапии в среднем на 3 дня, а общий показатель койко-дней возрастает на четверо суток или более [3].

### **Факторы риска развития рентгеноконтрастной нефропатии**

Учет и оценка выраженности факторов риска — краеугольный камень при выборе мер профилактики КИН [24, 25, 29, 38]. Факторы риска КИН могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом.

Принято выделять следующие факторы риска развития рентгеноконтрастной нефропатии, связанные с пациентом [1]: заболевания почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), СД, высокая протеинурия, нефротический синдром, стойкая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, множественная миелома, гиповолемия, дегидратация, цирроз печени, атопическая аллергия, бронхиальная астма, сепсис, анемия, заболевания периферических сосудов, гиперурикемия,

гиперхолестеринемия. Одним из важнейших факторов риска КИН является пожилой и старческий возраст пациента (70 лет и старше). Важная роль в развитии КИН принадлежит нефротоксическим препаратам, к числу которых относятся нестероидные противовоспалительные средства, диуретики (особенно фуросемид), аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин, препараты платины, сульфаниламиды, ингибиторы АПФ.

Среди факторов риска, связанных с РКС, имеют значение тип контрастного препарата (его осмолярность) и технология его применения (доза, способ введения), повторное использование в течение короткого промежутка времени, наличие осложнений при предыдущем применении.

Рентгеноконтрастные средства подразделяют на ионные и неионные. Среди ионных РКС принято выделять мономерные (производные бензойной кислоты — диатризоат, йокситалямат, йоталамат, метризоат, йодамид) и димерные, в число которых входят производные ариламиноацетиламинйодбензойной кислоты (йоксагат) и полиметиленовые димеры трийодбензойной кислоты (йодипамид, йодоксамат, йотроксат). В группе неионных РКС также присутствуют мономерные (йопамидол, йопромид, йогексол) и димерные (йотролан, йодиксанол) [4].

Самую высокую долю разных побочных реакций (10–12% у больных с неотягощенным анамнезом и до 50% у пациентов группы риска) имеют контрастные средства первой генерации, или ионные высокоосмолярные (осмолярность более 2 000  $mOsm/kg H_2O$ ), например диатризоат [61, 67]. Контрастные средства второй генерации, или неионные низкоосмолярные с высокой вязкостью (осмолярность 600–1 000  $mOsm/kg H_2O$ ), например йогексол и йопромид, обладают меньшей острой токсичностью, реже вызывают побочные реакции, благодаря чему широко используются в клинической практике. Разные побочные реакции при использовании неионных РКС отмечают у 1–3% больных с неотягощенным анамнезом и у 16% пациентов группы риска. По данным большого рандомизированного исследования, включавшего 1 196 пациентов, не было установлено различий в нефротоксичности между высоко- и низкоосмолярными РКС при сохранной функции почек (с СД и без него). Однако у пациентов при наличии одного или двух факторов риска применение низкоосмолярных мономерных РКС снижало риск КИН в 3,3 раза [61].

Контрастные средства третьей генерации, или изоосмолярные неионные (осмолярность 290  $mOsm/kg$  — изоосмолярное крови при всех концентрациях), являются самым современным классом РКС. Сейчас на рынке РКС имеется только один неионный димер — йодиксанол (визипак) [50]. Визипак вызывает меньший осмотический диурез, натрийурез и, соответственно, меньшее снижение эффективного внутрисосудистого объема. При его применении не снижается уровень АД, не возникают нарушения ритма сердца и редко встречаются аллергические реакции [1].

Хотя цена неионных РКС выше мономерных ионных более чем в 2 раза (это объективно обусловлено более сложной и дорогостоящей схемой синтеза неионных соединений), проведенные исследования доказали большую безопасность неионных мономерных РКС по сравнению с ионными, что выражается в меньшем риске развития побочных реакций в 3–5 раз при использовании низкоосмолярных РКС [6].

Показано, что устранение заряда частиц и прикрытие гидрофобного йодного ядра множеством гидрофильных замещенных групп при использовании неионных РКС обеспечивает существенное снижение осмолярности и большее снижение хемотоксичности по сравнению с ионными предшественниками [2].

Риск возникновения нефротоксичности, связанный с введением йодиксанола, изучали у пациентов с разной степенью риска нефропатии. При сравнении йодиксанола с низкоосмолярными РКС у лиц с нормальной функцией почек отсутствовали различия в частоте нефропатии [19, 27, 40].

В многоцентровом исследовании NERHRIC было установлено, что при введении йодиксанола пациентам из группы риска (с почечной недостаточностью в сочетании с СД и без него) без дополнительных профилактических мер вероятность развития нефропатии была в 11 раз ниже, а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений — на 45% меньше по сравнению с низкоосмолярным РКС [15]. Это исследование продемонстрировало, что йодиксанол обладает более предпочтительным профилем безопасности у пациентов группы риска.

Среди факторов риска развития КИН, связанных с пациентами, можно выделить предшествующее нарушение функции почек, диабетическую нефропатию с почечной недостаточностью, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, конкурентное применение нефротоксических лекарств, пожилой возраст и т. д. [21, 39, 67].

*Функциональное состояние почек.* По общему мнению, первоначальное состояние функции почек служит важнейшим детерминантом последующего развития КИН [52, 55, 57, 65]. Вероятность нарастания выраженности почечной дисфункции после рентгеноконтрастного исследования увеличивается практически экспоненциально в зависимости от исходного состояния функции почек. Таким образом, при сниженной функции почек риск развития КИН возрастает многократно. Данное положение подтверждают очень многие исследования, однако они же дают основания считать, что риск развития КИН у больных с нормальной функцией почек до проведения рентгеноконтрастной процедуры крайне низок (2–8%). При этом у таких пациентов практически никогда не развивается тяжелая ОПН, требующая заместительной почечной терапии. М. Rudnick и соавт. (1995) отметили, что больные с ХПН имеют в 21 раз выше риск развития нефропатии по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. В другом исследовании, включавшем 1826 пациентов, после применения РКС в 0,8% случаев потребовался гемодиализ. Выявлено, что в этой группе пациентов рассчитанный клиренс  $Cr$  составил менее 47 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  [49].

С. Davidson и соавт. (1989), проанализировавшие осложнения у 1144 пациентов [34], подвергшихся катетеризации сердца, установили низкий риск КИН (определяемый как увеличение уровня  $Cr$  в сыворотке  $\geq 0,5$  мг/дл) у пациентов с нормальной функцией почек, но высокий риск ее развития у больных с предшествующим нарушением функции почек (уровень  $Cr > 1,2$  мг/дл). Риск увеличивался экспоненциально с ростом концентрации  $Cr$  в сыворотке крови (например, 20% случаев при уровне  $Cr$  2,0 мг/дл (177 мкмоль/л)). Сходные результаты получены и в двух других исследованиях: в популяции с базовым уровнем концентрации  $Cr$  в сыворотке, составляющей в среднем 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), КИН развилась у 30–50% пациентов [63, 64]. Высокодостоверные различия между увеличенным базовым уровнем  $Cr$  и частотой нефротоксичности установили R. Moore и соавт. (1992). По их данным, различия составили от 2% при базовом уровне  $Cr < 1,5$  мг/дл до 20% больных с уровнем  $Cr > 2,5$  мг/дл.

При оценке функционального состояния почек в плане прогноза развития КИН критическим уровнем нормальной функции органа считают ККСК более 1,5 мг/дл (132,8 мкмоль/л) или зна-

чение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин [3].

*Сахарный диабет.* Другим фактором риска развития КИН считают СД. Однако проведенные исследования привели к противоречивым результатам, служит ли это заболевание независимым фактором риска развития КИН [51, 67].

P. Parfrey и соавт. (1989) в проспективном исследовании пациентов с СД и сохранной функцией почек выявили развитие клинически существенной почечной недостаточности после введения РКС (установленной как увеличение уровня  $Cr$  сыворотки  $> 50\%$ ) у 9 из 85 пациентов [55]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что у пациентов с СД риск нефропатии выше, чем в общей популяции, и СД необходимо включать в предпроцедурную оценку риска. Пациентам с СД рекомендовано проводить профилактические меры для снижения риска развития КИН [28]. В других исследованиях связь СД без нарушения функции почек с риском КИН не подтверждена.

Несмотря на существенные различия в частоте КИН у пациентов с СД и нарушенной функцией почек (20–85%), все исследователи отмечают, что только в ассоциации с нарушенной функцией почек СД представляет максимальный риск развития КИН [46, 61, 68].

*Множественная миелома.* Исследователи полагают, что при множественной миеломе на фоне введения РКС развивается блокада почечных канальцев вследствие преципитации препаратов с белком Тамма–Хорсвалла, другими аномальными протеинами и слущенными канальцевыми клетками. При этом слущивание может происходить вследствие ишемии и прямого токсического действия РКС, в том числе за счет их влияния на молекулы адгезии [35, 62]. Тем не менее, при отсутствии дегидратации и других факторов риска КИН при множественной миеломе встречается редко, частота ее возникновения не превышает 0,6–1,25% случаев [17, 48]. В то же время, риск развития КИН существенно возрастает при наличии у пациентов болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов, гиперурикемии, гиперкальциемии, амилоидоза, уменьшения эффективного объема внеклеточной жидкости, что часто наблюдается у больных с множественной миеломой [14]. Эти обстоятельства обязательно нужно учитывать при выборе тактики обследования таких пациентов. Значение гиперурикемии, гиперкальциемии и протеинурии самих по себе как независимых факторов риска остается неясным [51].

Состояние после трансплантации почки. Сопутствующее использование нефротоксичных препаратов (например, циклоспорина) наряду с высокой частотой СД и почечной недостаточности у пациентов, перенесших трансплантацию почки, является «благоприятным» фоном для высокого риска развития КИН [11]. Т. Ahuja и соавт. (2000) ретроспективно оценили результаты исследований с введением контраста у 144 пациентов с функционирующим почечным аллотрансплантатом. В среднем по группе частота КИН составила 21,2%, тогда как среди больных, не имевших гидратации перед контрастным исследованием, КИН наблюдали в 42,8% случаев [12].

Способ введения рентгеноконтрастных средств тоже имеет немаловажное значение для развития КИН. При внутриаартериальном введении препарата это осложнение регистрируется значительно чаще, чем при внутривенном. Например, в обзорной статье Q. Rao и J. Newhouse (2006) приведены такие данные: лишь в 40 (1,3%) из 3 081 проанализированной авторами публикации описаны пациенты, которым контраст вводили внутривенно; и только в два исследования, в которых применяли внутривенное введение РКС, были включены контрольные группы пациентов, не получавших РКС [56]. Частота постконтрастной нефропатии в этих наблюдениях не отличалась существенно от частоты ОПН в контрольных группах. На основании критического анализа литературы авторы делают вывод, что вероятность возникновения КИН при артериальном введении рентгеноконтрастного препарата не зависит от того, какая именно сосудистая область исследуется (коронарные сосуды, почки, сосуды конечностей).

Объем вводимого при исследовании контрастного вещества имеет первостепенное значение в развитии КИН [16]. Важно то, что данный фактор риска КИН поддается изменению. Однако рост сложности коронарных вмешательств неизбежно вызывает увеличение объема использования контрастных веществ во время процедуры и, следовательно, увеличивает риск КИН. Корреляционная связь между количеством вводимого контрастного вещества и ростом частоты КИН отмечена во многих исследованиях [23, 43, 60]. Согласно данным P. McCullough и соавт. (1997), риск КИН минимален у больных, получивших менее 100 мл контрастного вещества [49].

*Нефротоксичные лекарственные средства.* Проведение рентгеноконтрастной процедуры на фоне приема представленных выше и других по-

тенциально нефротоксичных лекарственных препаратов значительно увеличивает риск КИН. E. Alamartine и соавт. (2003) сообщили о тенденции к более высокой частоте КИН у больных, получавших во время выполнения ангиографии нефротоксичные лекарственные препараты (включая мочегонные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты из группы «коксидов», аминогликозиды, амфотерицин В) [13]. Нефротоксичные препараты рекомендуется отменять как минимум за 2 сут перед рентгеноконтрастным исследованием, если такая отмена возможна [6–8].

Роль ингибиторов АПФ как факторов риска развития КИН до настоящего времени остается спорной. В исследовании A. Kini и соавт. (2002) пациенты, получавшие ингибиторы АПФ на момент выполнения контрастного исследования, в дальнейшем имели более значительный подъем сывороточного креатинина по сравнению с больными, не получавшими ингибиторов АПФ [44]. Аналогично, в исследовании M. Cirit и соавт. (2006) у пациентов с ХПН [30], получающих терапию ингибиторами АПФ, после исследования с введением контраста отмечали более высокую частоту КИН (15,6%) по сравнению с пациентами, не получавшими такой терапии (5,8%). В противоположность вышеприведенным данным, исследование G. Dangas и соавт. (2005) показало, что относительный риск КИН после ангиографии у больных ХПН снижался при назначении ингибиторов АПФ и составил 0,61 [33]. В исследовании R. Gupta и соавт. (2006) также выявлено, что благодаря предпроцедурному применению ингибитора АПФ каптоприла удалось снизить риск развития КИН по сравнению с контрольной группой [41].

Весьма негативную роль играют повторные рентгеноконтрастные исследования. По возможности, не следует проводить эту процедуру до тех пор, пока ККСК не вернется к исходному уровню. Желательный интервал между исследованиями составляет 2–3 нед, минимальный — 5 сут. Наиболее опасно повторное введение контраста в течение ближайших 48 ч после предыдущего [10, 18, 64, 69].

### Заключение

Приведенный обзор литературы наглядно демонстрирует большую заинтересованность исследователей в изучении контраст-индуцированной нефропатии, эпидемиологии и факторов риска ее

развития, что свидетельствует о большой важности данной проблемы, особенно в гериатрической практике. Однако следует констатировать, что в отечественной литературе данный вопрос изучен недостаточно, что определяет необходимость дальнейшего изучения и осмысления этой проблемы отечественной школой нефрологов, кардиологов и других специалистов.

### Литература

1. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия // Радиология — практика. 2007. № 6. С. 42–53.
2. Кармазановский Г. Г. Современные рентгеноконтрастные вещества: неионные димеры против мономеров // Мед. визуализация. 2002. № 4. С. 123–132.
3. Какюков И. Г., Смирнов А. В. Рентгеноконтрастная нефропатия // В кн.: Нефрология: Нац. руководство / Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 688–705.
4. Маркварде М. М. Современные технологии лучевой диагностики // Белорус. мед. журн. 2002. № 2. С. 8–11.
5. Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Шульженко Л. В. Контраст-индуцированная нефропатия. Фокус на профилактику // Междунар. журн. интервенц. кардиоангиологии. 2010. № 20. С. 47.
6. Сергеев П. В., Свиридов Н. К., Шимановский Н. Л. Рентгеноконтрастные средства. М.: Медицина, 1980.
7. Сергеев П. В., Поляев Ю. А., Юдин А. Л., Шимановский Н. Л. Контрастные средства. М.: Известия, 2007.
8. Шульженко Л. В., Першуков И. В., Батыралиев Т. А. Контраст-индуцированная нефропатия. Фокус на профилактику // Междунар. журн. интервенц. кардиоангиологии. 2010. № 20. С. 47–59.
9. Abe M., Kimura T., Morimoto T. et al. Incidence of and risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Japanese patients // Circ. J. 2009. Vol. 73. № 8. P. 1518–1522.
10. Abujudeh H. H., Gee M. S., Kaewlai R. In emergency situations, should serum creatinine be checked in all patients before performing second contrast CT examinations within 24 hours? // J. Amer. Coll. Radiol. 2009. Vol. 6. № 4. P. 268–273.
11. Agrawal V., Swami A., Kosuri R. et al. Contrast-induced acute kidney injury in renal transplant recipients after cardiac catheterization // Clin. Nephrol. 2009. Vol. 71. № 6. P. 687–696.
12. Ahuja T. S., Niaz N., Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients // Clin. Nephrol. 2000. Vol. 54. № 1. P. 11–14.
13. Alamartine E., Phayphet M., Thibaudin D. et al. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: Incidence, risk factors, and compliance with recommendations // Europ. J. Intern. Med. 2003. Vol. 14. № 7. P. 426–431.
14. Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications // Arch. intern. Med. 1990. Vol. 150. № 8. P. 1693–1695.
15. Aspelin P., Aubry P., Fransson S. G. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 6. P. 491–499.
16. Bagshaw S. M., Culleton B. F. Contrast-induced nephropathy: Epidemiology and prevention // Minerva Cardioangiol. 2006. Vol. 54. № 1. P. 109–129.
17. Barrett B. J., Parfrey P. S. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. № 21. P. 1449–1450.
18. Barrett B. J., Parfrey P. S., Vavasour H. M. et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media // Kidney Int. 1992. Vol. 41. № 5. P. 1274–1279.
19. Berg K. J. Nephrotoxicity related to contrast media // Scand. J. Urol. Nephrol. 2000. Vol. 34. № 5. P. 317–322.
20. Berns A. S. Nephrotoxicity of contrast media // Kidney Int. 1989. Vol. 36. № 4. P. 730–740.
21. Bostom A. G., Kronenberg F., Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels // J. Amer. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 8. P. 2140–2144.
22. Brady R. B., Singer G. G. Acute renal failure // Lancet. 1995. Vol. 346. № 8989. P. 1533–1540.
23. Brown J. R., Robb J. F., Block C. A. et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? // Circ. Cardiovasc. Interv. 2010. Vol. 3. № 4. P. 346–350.
24. Carstensen M., Keer D., Rempel J. et al. Prevalence of risk factors for contrast-induced nephrotoxicity in outpatients undergoing intravenous contrast-enhanced computed tomography studies // Can. Ass. Radiol. J. 2012. Vol. 63. № 3. P. 177–182.
25. Caruso M., Balasus F., Incalcaterra E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in simple lesions: risk factors and incidence are affected by the definition utilized // Intern. Med. 2011. Vol. 50. № 9. P. 983–989.
26. Castini D., Lucreziotti S., Bosotti L. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy: a single center randomized study // Clin. Cardiol. 2010. Vol. 33. № 3. P. E63–E68.
27. Chalmers N., Jackson R. W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // Brit. J. Radiol. 1999. Vol. 72. № 859. P. 701–703.
28. Chong E., Poh K. K., Shen L. et al. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention // Singapore Med. J. 2009. Vol. 50. № 3. P. 250–254.
29. Chong E., Poh K. K., Liang S. et al. Comparison of risks and clinical predictors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency versus non-emergency percutaneous coronary interventions // J. Interv. Cardiol. 2010. Vol. 23. № 5. P. 451–459.
30. Cirit M., Toprak O., Yesil M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy // Nephron. Clin. Pract. 2006. Vol. 104. № 1. P. c20–c27.
31. Conen D., Buerkle G., Perruchoud A. P. et al. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention // Int. J. Cardiol. 2006. Vol. 110. № 2. P. 237–241.
32. Cronin R. E. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention // Pediat. Nephrol. 2010. Vol. 25. № 2. P. 191–204.
33. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables // Amer. J. Cardiol. 2005. Vol. 95. № 1. P. 13–19.
34. Davidson C. J., Hlatky M., Morris K. G. et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: A prospective trial // Ann. intern. Med. 1989. Vol. 110. № 2. P. 119–124.
35. Dawnay A. B., Thornley C., Nockler I. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein excretion and aggregation during intravenous urography: relevance to acute renal failure // Invest. Radiol. 1985. Vol. 20. № 1. P. 53–57.
36. From A. M., Bartholmai B. J., Williams A. W. et al. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83. № 10. P. 1095–1100.
37. Garcia S., Ko B., Adabag S. Contrast-induced nephropathy and risk of acute kidney injury and mortality after cardiac operations // Ann. Thorac. Surg. 2012. Vol. 94. № 3. P. 772–776.
38. Ghani A. A., Tohamy K. Y. Risk score for contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2009. Vol. 20. № 2. P. 240–245.
39. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // CMAJ. 2005. Vol. 24. № 11. P. 172.

40. Grynne B. H., Nossen J. D., Bolstad B., Borch K. W. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque // *Acta Radiol. (Suppl.)*. 1995. Vol. 399. P. 265–270.
41. Gupta R. K., Kapoor A., Tewari S. et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: A randomised study // *Indian Heart J.* 1999. Vol. 51. P. 521–526.
42. Jujo K., Yamaguchi J., Obayashi K. et al. Clinical impact of nephropathy induced by contrast medium in patients with acute myocardial infarction undergoing emergent coronary angiography // *J. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 1. P. 9–16.
43. Kahn J. K., Rutherford B. D., McConahay D. R. et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty // *Amer. Heart J.* 1990. Vol. 120. № 3. P. 533–536.
44. Kini A. S., Mitre C. A., Kim M. et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2002. Vol. 55. № 2. P. 169–173.
45. Levy E. M., Viscoli C. M., Horwitz R. I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis // *J. A.M.A.* 1996. Vol. 275. № 19. P. 1489–1494.
46. Manske C. L., Sprafka J. M., Strony J. T. et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography // *Amer. J. Med.* 1990. Vol. 89. № 5. P. 615–620.
47. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty // *New Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 26. P. 2773–2782.
48. McCarthy C., Becker J. Multiple myeloma and contrast media // *Radiology.* 1992. Vol. 183. № 2. P. 519–521.
49. McCullough P. A., Wolyn R., Rocher L. L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // *Amer. J. Med.* 1997. Vol. 103. № 5. P. 368–375.
50. McCullough P. A. Renal safety of iodixanol // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006. Vol. 4. № 5. P. 655–661.
51. Morcos S. K. Contrast media-induced nephrotoxicity: questions and answers // *Brit. J. Radiol.* 1998. Vol. 71. № 844. P. 357–365.
52. Morcos S. K. Prevention of contrast media nephrotoxicity — the story so far // *Clin. Radiol.* 2004. Vol. 59. № 5. P. 381–389.
53. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // *Amer. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. № 5. P. 930–936.
54. Oldroyd S. D., Haylor J. L., Morcos S. K. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media // *Radiology.* 1995. Vol. 9. № 3. P. 661–665.
55. Parfrey P. S., Griffiths S. M., Barrett B. J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study // *New Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 3. P. 143–149.
56. Rao Q. A., Newhouse J. H. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis // *Radiology.* 2006. Vol. 239. № 2. P. 392–397.
57. Rezkalla S. H. Contrast nephropathy // *Clin. Med. Res.* 2003. Vol. 1. № 4. P. 301–304.
58. Rich M. W., Crecelius C. A. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study // *Arch. intern. Med.* 1990. Vol. 150. № 6. P. 1237–1242.
59. Rihal C. S., Textor S. C., Grill D. E. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2002. Vol. 105. № 19. P. 2259–2264.
60. Rosovsky M. A., Rusinek H., Berenstein A. et al. High-dose administration of nonionic contrast media: A retrospective review // *Radiology.* 1996. Vol. 200. № 1. P. 119–122.
61. Rudnick M. R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // *Kidney Int.* 1995. Vol. 47. № 1. P. 254–261.
62. Safirstein R., Andrade L., Vieira J. M. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug // *New Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 3. P. 210–212.
63. Simon E. E. Potential role of integrins in acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. Vol. 9 (Suppl. 4). P. 26–33.
64. Solomon R. Contrast medium-induced acute renal failure // *Kidney Int.* 1998. Vol. 53. № 1. P. 230–242.
65. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // *New Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 21. P. 1416–1420.
66. Tommaso C. L. Contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1994. Vol. 31. № 3. P. 316–321.
67. Vaitkus P. T. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure // *Amer. Heart J.* 2000. Vol. 139. № 6. P. 1000–1008.
68. Weinbroum A. A., Reduck V., Ben-Abraham R., Karчевски E. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure // *Amer. J. Physiol.* 1997. Vol. 272. P. F292–F298.
69. Weisbord S. D., Palevsky P. M. Radiocontrast-induced acute renal failure // *J. Intens. Care Med.* 2005. Vol. 20. № 2. P. 63–75.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 511–517

A. L. Ariev<sup>1</sup>, A. A. Chesnokov<sup>2</sup>

**PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY, X-RAY CONTRAST RESEARCHES AND CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN GERIATRICS.**

**Part II. Contrast-induced nephropathy in geriatric intervention cardiology (epidemiology and risk factors)**

<sup>1</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev\_al@mail.ru; <sup>2</sup> St. Petersburg Geriatric Medical and Social Center, 148 nab. reki Fontanki, St. Petersburg 190103

The state-of-the-art review of literature on the problem of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients of senior age groups with sharp cardiovascular pathology is submitted in three parts. In the second part the review of epidemiology and risk factors of the contrast-induced nephropathy emergence in intervention gerontocardiology is submitted.

**Key words:** contrast-induced nephropathy, epidemiology, risk factors, advanced and senile age

*П. Д. Таджикибаев, Е. В. Фролова*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ДИСФУНКЦИЮ МИОКАРДА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,  
194291 Санкт-Петербург, пр. Просвещения, 45; e-mail: pylod@mail.ru

Цель исследования — изучение клинических характеристик и особенностей течения дисфункции миокарда у лиц 65 лет и старше. Случайным образом из базы данных поликлиники № 95 Колпинского района Санкт-Петербурга были отобраны 284 пациента 65 лет и старше (89 мужчин и 195 женщин). Для определения структурно-функциональных нарушений миокарда использовали эхо-КГ. Степень выраженности клинических проявлений дисфункции миокарда (ДМ) оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) для сердечной недостаточности (СН). Распространенность всех форм ДМ в популяции жителей 65 лет и старше составила 80,3%, среди них 73,2% участников имели клинические проявления СН. Установлено, что клинические проявления СН не были связаны с типом или тяжестью структурно-функциональных нарушений миокарда. Более чем у 26,8% лиц 65 лет и старше диагностировано асимптомное течение ДМ, при этом у значительной части за короткое время развиваются симптомы и признаки, характерные для СН. Однако корреляции между прогрессированием ДМ и клинической симптоматикой не установлено. Сделан вывод о целесообразности проведения эхокардиографического скрининга у лиц 65 лет и старше при комплексной оценке пожилого человека.

**Ключевые слова:** дисфункция миокарда, сердечная недостаточность, пожилые пациенты

Известно, что распространенность сердечной недостаточности (СН) увеличивается с возрастом [16]. По мере старения происходит изменение не только структуры, но и ряда функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы. Это связано, прежде всего, с нарушением диастолической функции сердца, поскольку гипертрофия и фиброз миокарда вместе с замедлением процессов его активного расслабления создают основу для формирования и прогрессирования именно диастолических расстройств [9]. В некоторых публикациях, посвященных анализу особенностей дисфункции миокарда (ДМ) и ее сочетания с симптомами и клиническими характеристиками у лиц 65 лет и старше, указано, что основными причинами развития ДМ у пожилых являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение,

ИБС [2, 8, 15, 20]. Важность раннего выявления признаков СН бесспорна, поскольку своевременно поставленный диагноз позволяет начать эффективное лечение [8]. «Золотым стандартом» диагностики СН является эхо-КГ, которая позволяет выявить ее уже на стадии ДМ [2, 8]. Однако возможность использования эхокардиографии на догоспитальном этапе пока еще ограничена. Таким образом, устанавливая диагноз СН, врач амбулаторного этапа должен ориентироваться на причины ее развития, симптомы и признаки.

Однако особенности течения, характеристики ДМ и СН у лиц пожилого возраста на амбулаторном этапе остаются малоизученными. Неясно, применимы ли клинические шкалы для диагностики симптомов у пожилых пациентов, часто страдающих когнитивными нарушениями, малоподвижных, имеющих снижение физического функционирования. Как определять толерантность к физической нагрузке у тех, кто имеет нарушения статодинамических функций и мобильности? В то же время, врачу амбулаторного этапа необходимы знания о типичных признаках, причинах и клинических особенностях течения заболевания у лиц пожилого возраста, страдающих ДМ. Поэтому цель исследования — изучение особенностей течения и клинических проявлений ДМ у пожилых пациентов — является актуальной.

### Материалы и методы

Участники исследования были отобраны методом простой случайной выборки из базы данных населения, территориально прикрепленного к поликлинике № 95 Колпинского района, и разделены на возрастные группы — 65–74 года и 75 лет и старше. Всего в исследовании приняли участие 284 человека — 144 в первой и 140 во второй возрастных группах. Все пациенты дали информированное согласие, исследование было одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Для определения степени выраженности симптомов СН у участников исследования использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева [1]. Шкала имеет десять пунктов, включающих основные симптомы и признаки ХСН, наличие и выраженность которых оценивают в баллах. Максимальное количество баллов, которое может набрать больной, — 20 (терминальная ХСН), минимальное — 0, что будет означать полное отсутствие признаков ХСН.

Все больные были обследованы с помощью портативного цифрового ультразвукового сканера Mindray M5 с ультразвуковым датчиком 2,5–3,5 МГц. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации Американского общества эхокардиографии (ASE) [23]. Обследование проводили в левом латеральном горизонтальном положении. Полученные изображения сохранялись на внешнем носителе, 30 случайно отобранных представлялись для экспертизы двум независимым экспертам. Больным, которые не могли быть обследованы в условиях поликлиники, эхо-КГ выполняли на дому.

Измерение ФВ проводили в В-режиме, используя количественный метод Симпсона [24]. Критериями систолической дисфункции ЛЖ считали [2] значение ФВ ЛЖ меньше или равное 50%. Для суждения о наличии и степени тяжести диастолической дисфункции ЛЖ использовали оценку показателей доплерографии, исследования трансмитрального диастолического потока. Устанавливали общепринятые показатели трансмитрального кровотока: соотношение пиковых скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения (Е/А) и время замедления раннего наполнения ЛЖ. На основании оценки соотношения Е/А выделяли четыре типа наполнения ЛЖ: нормальный (Е/А — 0,75–1,5), с замедленной релаксацией (Е/А < 0,75), псевдонормальный (Е/А — 0,75–1,5) и рестриктивный (Е/А > 1,5), три последние соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции [2, 18]. Псевдонормальный тип наполнения ЛЖ отличается от нормального повышением давления в левом предсердии (ЛП), что вызывает увеличение его объема [23]. Объем ЛП измеряли двухплоскостным методом Симпсона [23], значение объема ЛП, нормализованное по отношению к площади поверхности тела > 28 мл/м<sup>2</sup>, расценивали как расширение ЛП. Фибрилляция предсердий и клапанная патология умеренной и тяжелой степе-

ни при диагностике диастолической дисфункции не позволяют оценить трансмитральный доплеровский поток [24], поэтому таких пациентов исключали при оценке диастолической дисфункции. При помощи М-модальной эхо-КГ оценивали размер ЛП, конечно-диастолический объем ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ.

Из истории болезни пациента выясняли, страдает ли он СД, ИБС, переносил ли инфаркт миокарда, а также ОНМК. АД измеряли в соответствии с Национальными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии [3]. Нормальным считали САД до 139 мм рт. ст. и ДАД до 89 мм рт. ст. Получение пациентом антигипертензивной терапии расценивали как наличие АГ.

ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>) и классифицировали в соответствии с категориями: < 18,5 кг/м<sup>2</sup> — дефицит массы тела; 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> — нормальная масса тела; 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — избыточная масса тела; 30 кг/м<sup>2</sup> и более — ожирение [4].

Мышечную силу определяли с помощью кистевого динамометра ДК-50 в килограммах. Пожилой человек сжимал динамометр с максимальной силой 3 раза с перерывом в 30 с тестируемой рукой, отведенной от туловища под прямым углом. Все три значения записывали. В процессе анализа максимальные результаты для каждой руки суммировали и рассчитывали среднее значение [19].

Скорость походки определяли с помощью деления расстояния длиной 3 м, которое проходил пожилой человек туда и обратно, на время в секундах [12].

Оценку эмоционального статуса проводили с помощью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale), включающую 15 вопросов [11]. Число баллов выше 5 оценивали как подозрение на депрессию.

Оценку когнитивного статуса проводили с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) [25]. Результаты теста имеют следующее значение: 28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов — тяжелая деменция.

Оценку зависимости от посторонней помощи проводили на основании индекса Бартела (Barthel Index), при полной независимости индекс активности равен 100. В нашем исследовании мы счи-

тали пожилого человека частично зависимым при индексе 95 и менее [17, 21].

Основные статистические расчеты проводили с помощью программы SPSS 18.0 и MedCalc 11.2 for Windows. Обработка результатов исследования была проведена методами параметрической и непараметрической статистики. При нормальном распределении величин (возраст, сила пожатия и скорость походки) рассчитывали среднее и его стандартное отклонение ( $M \pm m$ ), в других случаях рассчитывали медиану. Для оценки межгрупповых различий применяли: при сравнении двух групп — критерий Манна—Уитни ( $U$ -тест), в случаях множественных сопоставлений групп — критерий Краскелла—Уоллиса. Для сравнения парных групп использовали критерий Вилкоксона ( $W$ -тест). Для анализа связи признаков применяли ранговую корреляцию по Спирмену. Критической границей достоверности нами была принята величина  $\alpha$ , равная 0,05.

### Результаты и обсуждение

Распространенность ДМ у лиц 65 лет и старше, имевших и не имевших клинические проявле-

ния СН, составила 80,3%. При этом доля лиц с систолодиастолической ДМ составила 7,7%. Доля участников с изолированной ДМ была 72,5% с преобладанием ригидного типа наполнения ЛЖ у 80,0% из них (табл. 1).

У 77,3% обследованных с систолодиастолической ДМ были установлены клинические проявления СН, у 22,7% симптомов СН не было. Частота клинических проявлений СН была достоверно выше в старшей возрастной группе.

Клинические проявления СН у пациентов с изолированной ДМ наблюдали у 72,8%, асимптомных участников было 27,2% без различий по возрасту и полу. У 64,7% пациентов без ДМ также определяли симптомы, характерные для СН, и частота выявления симптомов была достоверно выше в младшей возрастной группе (см. табл. 1).

Анализ амбулаторных карт показал (табл. 2), что распространенность заболеваний у асимптомных участников и у участников с клиническими проявлениями СН почти одинакова и статистически не имеет различий.

Сравнительная оценка больных с клиническими проявлениями СН и участников без проявлений СН показала (табл. 3), что первые достоверно

Таблица 1

Распределение участников исследования по типу нарушения функции миокарда и наличию симптомов

Наличие/тип дисфункции	Пациенты, имеющие 0 баллов по ШОКС, n (%)		Пациенты, имеющие более 0 баллов по ШОКС, n (%)		Итого, n (%)
	65–74 года	75 лет и старше	65–74 года	75 лет и старше	
<b>ФВ ≤ 50%, n=22</b>					
всего по возрасту	2 (40,0)	3 (60,0)	6 (35,3)	11 (64,7)*	22 (7,7)
всего	5 (22,7)		17 (77,3)		
<b>ФВ &gt; 50% и нарушение трансмитрального кровотока, n=206</b>					
<b>Нарушение релаксации</b>					
всего по возрасту	33 (71,7)	13 (28,3)	50 (42,7)	67 (57,3)	163 (57,4)
всего	46 (28,2)		117 (71,8)		
<b>Псевдонормальный тип</b>					
всего по возрасту	6 (75,0)	2 (25,0)	14 (46,7)	16 (53,3)	38 (13,4)
всего	8 (21,1)		30 (78,9)		
<b>Рестриктивный тип</b>					
всего по возрасту	0	2 (100)	1 (33,3)	2 (66,7)	5 (1,8)
всего	2 (40,0)		3 (60,0)		
Всего с нарушением диастолической функции	56 (27,2)		150 (72,8)		206 (72,5)
<b>ФВ &gt; 50% и нормальный тип трансмитрального кровотока, n=34</b>					
всего по возрасту	8 (66,7)	4 (33,3)	15 (68,2)*	7 (31,8)	34 (12,0)
всего	12 (35,3)		22 (64,7)		
<b>Пациенты, исключенные из анализа из-за невозможности оценки</b>					
всего					22 (7,7)
					284 (100,0)

\* Уровень значимости  $p < 0,05$

**Распространенность заболеваний и патологических состояний у асимптомных участников и больных с проявлениями СН по данным амбулаторных карт, n=284**

Критерий	Пациенты, имеющие 0 баллов по ШОКС, n (%)	Пациенты, имеющие более 0 баллов по ШОКС, n (%)	p
АГ разной степени тяжести	69 (89,6)	165 (79,7)	0,08
Ожирение (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> )	23 (29,9)	88 (43,1)	0,06
ИБС	53 (68,8)	164 (79,2)	0,09
Инфаркт миокарда	7 (9,1)	25 (12,1)	0,6
ОНМК	7 (9,1)	28 (13,5)	0,4
Сахарный диабет	12 (15,6)	31 (15,0)	0,9
Более трех заболеваний одновременно	10 (13,0)	28 (13,6)	0,9

чаще имели дилатацию ЛП, легочную гипертензию и аортальную регургитацию. Кроме того, участники с клиническими проявлениями СН были старше по возрасту, чаще имели психоэмоциональные и когнитивные расстройства, снижение скорости ходьбы и силы мышц (см. табл. 3), чем те, кто не имел симптомов.

За время, прошедшее между двумя осмотрами (18 мес), у 39% повторно обследованных было отмечено прогрессирование симптомов и признаков СН. Так, достоверно выросла частота жалоб ( $p < 0,05$ ) на одышку с 59,5 до 70,1% и перебои в работе сердца (с 23,9 до 45,1%).

Было установлено, что в среднем ФК участников стал достоверно хуже (рисунок). Доля лиц с 0 ФК сократилась с 27 до 20%, в то время как с I ФК достоверно увеличилась с 60 до 70%. В то же время, доля пожилых со статусом, соответствующим II ФК, достоверно уменьшилась с 11 до 7%. Количество участников с III ФК (2,5%) не изменилось. Появилось несколько человек с тяжелым состоянием, соответствующим IV ФК.

Таким образом, за время наблюдения отмечалось прогрессирование тяжести состояния участников исследования. Ухудшился их клинический

статус и повысился ФК СН. Однако проведенный нами корреляционный анализ не выявил связи между прогрессированием клинической картины СН и типом и тяжестью ДМ ( $R = -0,006$ ,  $\rho = 0,9$ ).

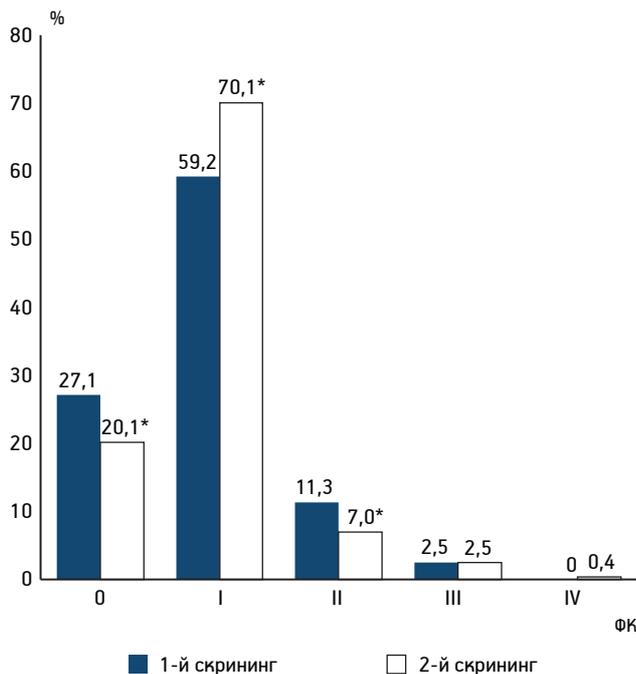
В то же время, у 84% участников без клинических симптомов СН во время начальной оценки была установлена ДМ, у 39% из них к моменту второго скрининга развились симптомы и признаки, которые соответствовали по шкале ШОКС клинической картине СН. Ретроспективный анализ демонстрирует, что уже во время первого скрининга эти участники были старше по возрасту и чаще были зависимы от посторонней помощи (табл. 4).

При оценке диагностической ценности симптомов и признаков СН у пожилых было установлено, что наиболее чувствительным симптомом является одышка (59%), однако она недостаточно специфична (50%).

Были изучены корреляции между результатами теста шестиминутной ходьбы, который часто используют для оценки толерантности к физической нагрузке у больных с СН, и показателями теста физического функционирования, который входит в комплексную гериатрическую оценку. Установлено,

**Сравнение асимптомных участников и больных с проявлениями сердечной недостаточности**

Критерий	Пациенты, имеющие 0 баллов по ШОКС, %	Пациенты, имеющие более 0 баллов по ШОКС, %	p
Средний возраст, лет ( $M \pm m$ )	72,7 $\pm$ 5,5	75,3 $\pm$ 5,6	<0,001
Средняя сила пожатия, кг ( $M \pm m$ )			
женщины	14,9 $\pm$ 4,4	12,8 $\pm$ 5,4	<0,001
мужчины	25,2 $\pm$ 7,2	23,0 $\pm$ 7,4	
Средняя скорость ходьбы, м/с ( $M \pm m$ )	0,64 $\pm$ 0,2	0,53 $\pm$ 0,2	<0,001
Подозрение на депрессию	15,6	34,3	0,002
Когнитивные нарушения	18,2	27,1	0,005
Дилатация левого предсердия	22	46	0,001
Аортальная регургитация	21	36	0,013
Легочная гипертензия	7	16	0,046



Распространенность ФК сердечной недостаточности по итогам двух скринингов (\*  $p < 0,05$ )

что корреляцию с тестом шестиминутной ходьбы имеют сила пожатия ( $R=0,37, \rho=0,004$ ) и скорость походки, определяемая на дистанции 3 м ( $R=0,51, \rho < 0,001$ ).

Нами была установлена более высокая распространенность ДМ, чем описано в международных публикациях. Так, в исследовании M. Redfield и соавт. распространенность систолической ДМ у участников старше 75 лет [24] составила 4,4 %, в то время как в нашем исследовании она составила 7,7 %. Также более низкие показатели (4,2 %) были получены в исследовании The Canberra Heart Study [6, 7]. Разница может быть связана с тем, что в двух вышеприведенных исследованиях критерием систолической ДМ было принято значение  $ФВ \leq 40$  %. Однако в исследовании BELFRAIL ( $BF_{C80+}$ ), (Бельгия), участниками которого были пожилые люди старше 80 лет, был установлен такой же критерий систолической ДМ, как и в на-

шем исследовании, —  $ФВ < 50$  %. Несмотря на более старший возраст бельгийских участников, распространенность систолической ДМ составила 5,8 % [26]. Это можно объяснить тем, что в нашем исследовании никому из имеющих ИБС не было проведено реваскуляризации (чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, или шунтирования коронарных артерий), в том числе и с инфарктом миокарда в анамнезе, тогда как в исследовании BELFRAIL ( $BF_{C80+}$ ) [26] 15,2 % больных было произведено стентирование и хирургическое вмешательство.

В нашем исследовании было установлено, что 72 % участников имели нарушение диастолической ДМ. Распространенность диастолической ДМ по данным исследования BELFRAIL ( $BF_{C80+}$ ) [26] и The Canberra Heart Study [7] составляла 51,3 и 46,6 %, соответственно, что значительно ниже, чем наши результаты. Это может быть связано с более высокой распространенностью в России АГ и СД, которые являются основными причинами нарушения диастолической функции, что было продемонстрировано и в нашем исследовании [5].

Таким образом, в целом распространенность ДМ, установленная у наших участников, выше, чем в других аналогичных исследованиях [6, 7, 24, 26], что можно объяснить высокой распространенностью АГ, СД, приводящих к структурно-функциональным нарушениям миокарда, и недостаточно эффективным лечением ИБС. Высокая распространенность ДМ у лиц старше 65 лет требует организации эхо-КГ-обследования для ее выявления в амбулаторной практике с целью эффективных лечебно-профилактических мероприятий на ранних стадиях заболевания.

Данные о распространенности нарушения систолической функции и сопровождающей ее симптоматики различаются в зависимости от использованных для диагностики критериев. Большинство авторов используют либо Фремингемские [24], либо Бостонские критерии [22]. Низкая доля лиц с асимптомной стадией систолической дисфунк-

Таблица 4

Ретроспективный анализ участников без клинических проявлений сердечной недостаточности (СН)

Группа участников	Пациенты, не имевшие клинических проявлений СН ни в 1-м, ни во 2-м скрининге, $n=40$		Пациенты, не имевшие симптомов в 1-м скрининге, но с симптомами во 2-м, $n=30$		$p$
	абс. число	%	абс. число	%	
65–74 года	32	67	16	33	0,018
75 лет и старше	18	36	14	64	
Зависимы (по индексу Бартела)	11	28	16	53	0,029

дии, определенная в нашем исследовании, может быть следствием более раннего развития клинической картины СН у обследованных нами пожилых людей из-за сопутствующих заболеваний и недостаточно эффективной коррекции факторов, вызывающих структурно-функциональные нарушения миокарда. Возможно, для раннего выявления и лечения систолической ДМ целесообразно проведение скрининга с использованием эхо-КГ.

Надо также подчеркнуть, что в нашем исследовании не было обнаружено связи между наличием симптомов СН и тяжестью дисфункции. Так, у лиц старше 75 лет с симптомами СН преобладала всего лишь легкая степень нарушений диастолической функции. Участники без проявлений СН и с клиническими признаками СН имели одинаковую частоту диастолической ДМ легкой степени, то есть тяжесть клинических проявлений не была связана с тяжестью дисфункции. В доступной литературе мы не нашли подобных данных.

Оценка диагностической ценности симптомов и признаков СН показала, что они отличаются также и низкой чувствительностью для выявления СН у пожилых людей с ДМ [14, 26] и могут быть связаны с другими состояниями. Так, в популяции участников исследования частота ожирения составила 39 %, бронхообструктивного синдрома — 17 %, а изученная в тестах оценки функционального статуса средняя скорость ходьбы —  $0,56 \pm 0,23$  м/с.

Высокая распространенность депрессии у больных с СН известна и описана в литературе [10]. Это показало и наше исследование. Достоверно выше была распространенность риска развития депрессии у больных с клиническими проявлениями СН по сравнению с асимптомными участниками (33,3 и 16,1 %). Известно и то, что выраженное депрессивное нарушение психоэмоционального статуса утяжеляет течение СН и ухудшает прогноз. Подобная связь требует обязательного обследования пожилых пациентов для выявления подозрения на депрессию, последующего их лечения и наблюдения.

Нами установлена более высокая распространенность когнитивных расстройств разной степени тяжести у больных с СН (77,3 %) по сравнению с лицами с асимптомной дисфункцией (57,1 %). Учитывая необходимость сохранного когнитивного статуса для получения правильных ответов на вопросы диагностических шкал по СН, следует подумать о надежности подобной диагностики.

Таким образом, своевременный и адекватный диагноз асимптомной ДМ является очень важным, так как лечение на этой стадии может от-

ложить развитие СН [13]. Для своевременной и точной диагностики ДМ и СН у пожилых людей требуется проведение эхо-КГ уже на стадии первичного амбулаторного звена, так как у пожилых людей имеются симптомы и признаки, сходные с проявлениями СН, но не обязательно вызванные ею. Кроме того, для определения нарушения толерантности к физической нагрузке и тяжести СН у пожилых вместо теста шестиминутной ходьбы могут быть использованы тесты физического функционирования — сила пожатия и скорость походки, определяемая на дистанции 3 м, так как мы установили высокую корреляцию этих параметров с тестом шестиминутной ходьбы.

### Выводы

У пациентов старше 65 лет установлена высокая частота дисфункции миокарда (80,3 %), причем у 27 % участников не было клинических проявлений сердечной недостаточности, при этом у значительной части за время наблюдения развились характерные для нее симптомы и признаки. Однако корреляции между прогрессированием степени тяжести дисфункции миокарда и клинической симптоматикой не установлено.

Участники исследования с дисфункцией миокарда и клиническими проявлениями сердечной недостаточности (83 % обследованных) чаще имели дилатацию левого предсердия, легочную гипертензию и аортальную регургитацию, были старше по возрасту, чаще имели психоэмоциональные и когнитивные расстройства, снижение уровня физического функционирования. Однако выраженность симптомов не была связана с типом дисфункции и тяжестью структурно-функциональных нарушений.

Низкая диагностическая ценность клинических шкал для диагностики сердечной недостаточности у пожилых пациентов и ограничения в использовании общепринятых тестов требуют применения эхокардиографического скрининга для выявления дисфункции миокарда уже на амбулаторном этапе.

### Литература

1. Беленков Ю. Н. Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердеч. недостаточность. 2010. Т. 11. № 1. С. 1–58.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=5544>. (Последний визит на сайт 21.01.11).

4. *Первые российские рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр)*. М., 2008.
5. *Таджибаев П. Д., Фролова Е. В., Гурина Н. А. и др.* Характеристика функции миокарда у пожилых людей по данным эхокардиографического популяционного исследования // *Вестн. МАПО*. 2011. Т. 3. № 3.— С. 82–89.
6. *Abhayaratna W. P., Marwick T. H., Smith W. T. et al.* Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey // *Heart*. 2006. Vol. 92. P. 1259–1264.
7. *Abhayaratna W. P., Smith W. T., Becker N. G. et al.* Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study // *Med. J. Aust.* 2006. Vol. 184. P. 151–154.
8. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult* // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 12. P. 154–235.
9. *Andren B., Lind L., Hedenstierna G. et al.* Left Ventricular Diastolic Function in a Population Sample of Elderly Men // *Echocardiography*. 1998. Vol. 15. № 5. P. 433–450.
10. *Chapman D. P., Perry G. S.* Depression as a major component of public health for older adults // *Prev. Chronic. Dis.* 2008. Vol. 5. № 1. P. 22.
11. *De Craen A. J., Heeren T. J., Gussekloo J.* Accuracy of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) in a community sample of the oldest old // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2003. Vol. 18. P. 63–66.
12. *Dumurgier J., Elbaz A., Ducimetière P. et al.* Slow walking speed and cardiovascular death in well-functioning older adults: prospective cohort study // *Brit. med. J.* 2009. Vol. 339. № 4460. P. 10.
13. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators* // *New Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 685–691.
14. *Fonseca C., Morais H., Mota T. et al.* The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs // *Europ. J. Heart Fail.* 2004. Vol. 6. P. 795–802.
15. *Gardin J. M., Siscovick D. et al.* Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly // *Circulation*. 1995. Vol. 91. P. 1739–1748.
16. *Ho K. K., Pinsky J. L., Kannel W. B., Levy D.* The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 22. № 4 (Suppl A). P. 6A–13A.
17. *Jarrett P. G., Rockwood K., Carver D. et al.* Illness presentation in elderly patients // *Arch. intern. Med.* 1995. Vol. 155. P. 1060–1064.
18. *Khoury S. J., Maly G. T., Suh D. D., Walsh T. E.* A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 2004. Vol. 17. P. 290–297.
19. *Lemink K. A. P., Kemper H., De Greef M. H. G. et al.* Reliability of the Groningen Fitness Test for the Elderly // *J. Aging Physic. Activ.* 2001. P. 194–212.
20. *Luers C., Wachter R., Klea S. et al.* Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction // *Clin. Res. Cardiol.* 2010. Vol. 99. № 4. P. 217–226.
21. *Mahoney F. I., Barthel D. W.* Functional evaluation: the Barthel index // *Md. State Med J.* 1965. Vol. 14. P. 61–65.
22. *Nielsen O. W., Hilden J., Larsen C. T. et al.* Cross sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk // *Heart*. 2001. Vol. 86. № 2. P. 172–178.
23. *Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology* // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 2005. Vol. 18. № 12. P. 1440–1463.
24. *Redfield M. M., Jacobsen S. J., John C. et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *J. A.M. A.* 2003. Vol. 289. № 2. P. 194–202.
25. *Tombaugh J. A., Mcintyre N. J.* The mini-mental state examination: a comprehensive review // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1992. Vol. 40. P. 922–935.
26. *Vaes B., Rezzoug N., Pasquet A. et al.* The prevalence of cardiac dysfunction and correlation with poor functioning among the very elderly // *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 155. № 1. P. 134–43.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 518–524

*P. D. Tadzhibaev, E. V. Frolova*

#### CLINICAL FEATURES OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN THE ELDERLY

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 45 pr. Prosvesheniya, St.Petersburg 194291;  
e-mail: pylod@mail.ru

The research was aimed on the study the clinical characteristics and course of myocardial dysfunction in patients older than 65 years. From the population database of polyclinic № 95 of Kolpino District of St. Petersburg, 284 patients of 65 years and older were randomly selected (89 men and 195 women). To determine the structural and functional abnormalities of myocardial echocardiography was used. The severity of clinical signs of myocardial dysfunction (DM) was evaluated on a scale of assessment of clinical status for heart failure (HF). The prevalence of all forms of myocardial dysfunction in a population of people aged 65 years and over was 80,3%, including 73,2% of participants having clinical manifestations of heart failure. The clinical manifestations of heart failure were not associated with the type or severity of the structural and functional disorders of the myocardium. More than 26,8% of people aged 65 and older were asymptomatic, but the significant part of them developed symptoms and signs of heart failure in a short time. However, the correlation between the progression of myocardial dysfunction and clinical symptoms was not established. The conclusion was made about the feasibility of echocardiographic screening of people aged 65 and older in a comprehensive geriatric assessment.

**Key words:** *myocardial dysfunction, heart failure, elderly patients*

М. Н. Торгашов<sup>1</sup>, В. С. Мякотных<sup>2</sup>, А. И. Пальцев<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ВЫРАЖЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, 630007 Новосибирск, ул. Советская, 2; e-mail: 7224384@mail.ru;

<sup>2</sup> Уральская государственная медицинская академия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

Изучали особенности нарушений липидного обмена и выраженности посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у 161 пациента 25–69 лет — ветерана боевых действий на территории Афганистана и Северного Кавказа. Определена зависимость формирования дислипидемии и связанных с ней атеросклеротических изменений в молодом возрасте от нейроэндокринных влияний, сопровождающих последствия боевого стресса и способствующих ускоренному старению. С другой стороны, с течением времени, спустя 15–25 лет после участия в боевых действиях, интенсивность ПТСР и его влияние на развитие нарушений липидного спектра могут снижаться. Ведущая роль в патогенезе дислипидемии переходит к возрастным изменениям, сопровождающим процесс ускоренного старения ветеранов боевых действий, и к патологическим расстройствам метаболизма в печени, связанного со злоупотреблением алкоголя и с последствиями перенесенных инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** дислипидемия, посттравматическое стрессовое расстройство, старение

В последние годы появляется все больше и больше исследований, посвященных патогенетическим аспектам формирования и развития сердечно-сосудистой патологии как на основе атеросклероза, так и при активном участии целого ряда психоэмоциональных факторов. При этом атеросклероз иногда позиционируется в качестве наследственно-детерминированного процесса — составляющей естественного старения организма [10], а темпы формирования атеросклероза зависят как от внутренних, так и от внешних влияний, в том числе от психоэмоциональных [8, 13]. Более того, психоэмоциональные воздействия, в особенности продолжительные, рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [7, 15].

Это в полной мере относится к боевому стрессу и сформировавшемуся в дальнейшем посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР), которые не только негативно влияют на формирование и развитие сердечно-сосудистой патологии [1, 12], но и способствуют ускоренному старению организма в целом [9]. Имеются также сообщения о том, что риск заболевания ИБС отчетливо возрастает в связи с интенсивностью воздействия ПТСР [22], которое вызывает изменения в нейроэндокринной системе, заключающиеся в нарушении соотношения кортизол/катехоламины в сторону преобладания последних [17]. Усиление эффектов катехоламинов на сердце и сосуды при гиперактивности симпатико-адреналовой системы еще более способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний [18, 21], в частности ранних атеросклеротических поражений и артериальной гипертензии (АГ) [8].

Указывают на три наиболее значимых фактора риска сердечно-сосудистой патологии ветеранов боевых действий — повышенное АД, повышение уровня холестерина крови и курение [19]. При этом нарушения липидного обмена считаются одним из основных факторов, приводящих к атеросклерозу, хотя у ветеранов боевых действий, перенесших боевой стресс, нарушения липидного обмена обеспечивают метаболические изменения, необходимые для защиты организма в условиях стресса, а увеличенная потребность в энергии восполняется за счёт повышения уровня липидов и глюкозы [14]. В дальнейшем развившееся ПТСР либо способствует повышению содержания в крови общего холестерина (ОХС), ЛПНП, триглицеридов (ТГ) при отчетливом снижении ЛПВП [20], либо только значительному снижению ЛПВП [26]. Противоречивость результатов исследований может быть связана с тем, что в процессе их про-

ведения не учитывали возможное влияние возраста пациентов и степени выраженности (интенсивности) ПТССР на состояние липидного спектра, и это заставило нас обратиться к данной проблеме.

Цель исследования — выявление особенностей нарушений липидного обмена у ветеранов современных боевых действий в зависимости от их возраста и выраженности ПТССР.

### Материалы и методы

Наблюдали 161 пациента 25–69 лет — участника боевых действий на территории Афганистана и Северного Кавказа ( $m=42,8\pm 0,7$  года). У 77 (47,8 %) наблюдавшихся пациентов выявлена та или иная сердечно-сосудистая патология. Чаще всего диагностировали АГ ( $n=65$ ;  $40,3\pm 0,22$  %) и цереброваскулярные заболевания — ЦВЗ ( $n=19$ ;  $11,2\pm 0,03$  %). ИБС диагностирована у 6 ( $3,7\pm 0,25$  %) пациентов, нейроциркуляторная дистония (НЦД) — у 5 ( $3,1\pm 0,22$  %). ИБС во всех случаях сопровождалась АГ, которая также в 13 (68,4 %) наблюдениях из 19 сопровождала ЦВЗ, но только в одном наблюдении из трех (33,3 %) могла быть расценена в качестве этиологического фактора ОНМК. Преобладание АГ вполне объяснимо с точки зрения постстрессовых нарушений адаптивных процессов при усилении симпатической активации нервной системы [19, 25] и формировании функциональных расстройств в виде повышения АД, тахикардии, изменений сосудистого тонуса, что с течением времени трансформируется в болезнь, а именно АГ.

Для диагностики ПТССР и определения степени его интенсивности использовали опросник травматического стресса (ОТС) И. О. Котенева [5]. Той или иной степени интенсивности ПТССР диагностировано у 147 (91,3 %) наблюдавшихся пациентов. Средние показатели интенсивности ПТССР составили  $65,5\pm 0,95$  балла (40,3–98,1). ПТССР легкой степени (или незначительное) выявлено у 42 (28,6 %) пациентов, умеренное — у 47 (32 %), выраженное — у 58 (39,5 %). Таким образом, ПТССР было, в основном, выраженным и умеренным — в 105 (71,4 %) наблюдениях. Наибольшие значения выраженности ПТССР в баллах отмечены у лиц с присутствием последствий ОНМК ( $74,7\pm 9,4$  балла) и НЦД ( $73,2\pm 8,9$  балла). При АГ, ИБС и хронически протекающих вариантах ЦВЗ показатели выраженности ПТССР —  $66,3\pm 1,5$ – $67,4\pm 2,9$  балла ( $p>0,05$ ).

Биохимические показатели крови натошак определяли на клинических химических анализаторах «Labio 200» (Китай), «Энзискан ультра» (Германия). Статистическая обработка материала проведена с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6, значимость различий в группах вычисляли при помощи критерия Фишера ( $F$ ), связь между признаками — с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). В ряде случаев для вычисления статистической значимости полученных результатов использовали критерии  $\chi^2$  и Стьюдента. Вероятность различий между группами считали достоверной при значениях  $p<0,05$ . У всех пациентов получено информированное согласие на проведение необходимых исследований.

### Результаты и обсуждение

Средние показатели липидного спектра крови у наблюдаемых нами пациентов в сравнении с рекомендованными ВНОК нормальными значениями представлены в табл. 1.

Показатели липидного обмена ветеранов боевых действий сравнивали с аналогичными данными, полученными при реализации проекта «Monica» в Новосибирске в популяции мужчин разного возраста [16]. Выявленные различия касались, прежде всего, ТГ и ЛПВП. Если в целом у мужчин повышение уровня ТГ ( $>1,7$  ммоль/л) выявлено в 18 % популяции, то у ветеранов боевых действий — в 36,2 % ( $p<0,05$ ). Снижение содержания ЛПВП ( $<1,0$  ммоль/л) — соответственно, в 16 и 24,6 %. Повышенные значения ЛПНП (соответственно, 49,7 и 53 %) практически не различались.

Показатели ОХ крови, полученные у ветеранов боевых действий, прямо коррелировали с возрастом пациентов ( $r=0,24$ ;  $p=0,021$ ) и ИМТ ( $r=0,17$ ;  $p=0,034$ ). С ИМТ также прямо коррелировал уровень ТГ ( $r=0,37$ ;  $p=0,0001$ ), ЛПОНП ( $r=0,39$ ;  $p=0,0001$ ), ЛПНП ( $r=0,2$ ;  $p=0,033$ ) и индекса атерогенности ( $r=0,36$ ;  $p=0,0001$ ). Показатели же ЛПВП обнаружили обратную коррелятивную зависимость от ИМТ ( $r=-0,33$ ;  $p=0,0001$ ).

С учетом типа дислипидемии, у 52 (32,3 %) пациентов был выявлен 2а тип, у 27 (16,8 %) — 2в, у 13 (8,1 %) — 4 тип. У 69 (42,9 %) бывших участников боевых действий липиды крови были в пределах нормальных показателей. Преобладающий в нашем исследовании 2а тип был тесно связан с развитием коронарного и церебрального атеросклероза, однако в популяции он распространен

в меньшей степени. При 2а фенотипе увеличение содержания ЛПНП оказалось более значимым, чем в показателях проекта «Мониса» среди мужчин. Выявленные типы дислипидемии были отчетливо связаны с возрастом пациентов ( $F=3,2$ ;  $\rho=0,024$ ), зоной боевых действий (Афганистан, Северный Кавказ), табл. 2, а также с ИМТ ( $F=6,6$ ;  $\rho=0,0003$ ).

Нормальные показатели липидного обмена и 4 тип дислипидемии преобладали у ветеранов более молодого возраста, что вполне объяснимо с позиций ассоциативности атеросклероза с процессом старения. У ветеранов афганской войны чаще, чем у ветеранов боевых действий на Северном Кавказе, определяли 2в тип дислипидемии ( $\rho=0,016$ ), регистрировали более высокие показатели ОХС ( $\rho=0,006$ ), ЛПНП ( $\rho=0,02$ ), индекса атерогенности ( $\rho=0,027$ ). И наоборот, у бывших участников боевых действий на Северном Кавказе чаще, чем у ветеранов войны в Афганистане, диагностировали 4 тип дислипидемии и нормальные показатели липидного обмена ( $\rho=0,018$ ). При этом нормальные показатели липидов ассоциировались не только с более молодым возрастом. Например, среди ветеранов войны на Северном Кавказе нормальные показатели преобладали в возрастных категориях 25–34 и 55–69 лет, а среди ветеранов войны в Афганистане — 35–54 года. У бывших участников обоих вооруженных конфликтов 4 тип дислипидемии определяли чаще в возрасте до 44 лет, а среди ветеранов войны в Афганистане во всех возрастных категориях чаще выявляли 2в тип

Средние показатели липидов крови у ветеранов боевых действий

Показатель липидного обмена	Средние данные, $M \pm m$	95 % ДИ	Показатели, рекомендованные ВНОК
ОХС	5,2±0,09	5,1–5,4	<5,0
ТГ	1,7±0,08	1,6–1,9	<1,7
ЛПОНП	0,84±0,03	0,68–0,82	<1,04
ЛПНП	3,3±0,09	3,1–3,5	<3,0
ЛПВП	1,3±0,03	1,2–1,4	>1,0
Индекс атерогенности	3,4±0,14	3,1–3,7	<3,0

дислипидемии, а 2а тип — после 55 лет. Данные факты заставили нас сопоставить выявленные показатели липидного спектра с клиническими вариантами сердечно-сосудистой патологии (табл. 3) и интенсивностью ПТСР на момент проведения исследований (табл. 4).

Значения ОХС, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП при всех диагностированных нами заболеваниях сердечно-сосудистой системы были выше рекомендованных ВНОК показателей. Кроме того, значения индекса атерогенности, особенно при НЦД ( $5,1 \pm 0,5$ ), свидетельствовали о выраженном изменении соотношения фракций липидов — уменьшение липопротеидов высокой и увеличение липопротеидов низкой плотности (см. табл. 3). Статистический анализ показал, что АГ сопровождалась повышением ОХС ( $\rho=0,0001$ ), ТГ ( $\rho=0,0029$ ), ЛПОНП ( $\rho=0,0025$ ) и индекса ате-

Варианты нарушений липидного спектра в зависимости от возраста пациентов и зоны ведения боевых действий

Возраст, лет	Зона боевых действий	Тип дислипидемии			Нормальные показатели липидного спектра, $n$ (%± $m$ )
		2а, $n$ (%± $m$ )	2в, $n$ (%± $m$ )	4, $n$ (%± $m$ )	
25–34	Северный Кавказ, $n=40$	10 (25,0±0,1)	2 (5,0±0,1)	5 (12,5±0,2)	23 (57,5±0,1)
35–44	Афганистан, $n=30$	7 (23,3±0,1)	6 (20,0±0,1)	3 (10,0±0,3)	14 (46,7±0,1)
	Северный Кавказ, $n=18$	7 (38,9±0,1)	1 (5,6±0,1)	1 (5,6±0,3)	9 (50,0±0,1)
45–54	Афганистан, $n=46$	13 (28,3±0,1)	14 (30,4±0,1)	1 (2,2±0,5)	18 (39,1±0,1)
	Северный Кавказ, $n=20$	5 (25,0±0,1)	4 (20,0±0,1)	1 (5,0±0,5)	10 (50,0±0,1)
55–69	Афганистан, $n=10$	8 (80,0±0,1)	–	1 (10,0±0,5)	1 (10,0±0,2)
	Северный Кавказ, $n=7$	2 (28,6±0,2)	–	1 (14,3±0,5)	4 (57,1±0,2)

Таблица 3

## Средние показатели липидного спектра при разных вариантах сердечно-сосудистой патологии

Заболевание	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Индекс атерогенности
АГ	5,5±0,6	1,9±0,1	0,83±0,1	3,45±0,1	1,29±0,1	3,7±0,2
ИБС	6,2±0,2	1,8±0,3	0,82±0,1	4,2±0,4	1,4±0,4	4,58±0,9
ЦВЗ	5,6±0,3	2,1±0,3	0,88±0,1	3,6±0,3	1,22±0,1	4,1±0,4
ЦВЗ+АГ	5,8±0,4	2,3±0,4	0,94±0,4	4,0±0,4	1,12±0,1	4,89±0,6
НЦД	5,2±0,3	1,96±0,1	1,22±0,3	3,79±0,4	0,9±0,03	5,1±0,5

Таблица 4

## Показатели липидного обмена при разной интенсивности посттравматического стрессового расстройства (ПТСР)

Интенсивность ПТСР	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Индекс атерогенности
Незначительная, n=42	5,4±0,2	1,78±0,2	0,7±0,07	3,48±0,16	1,25±0,1	3,7±0,3
Умеренная, n=47	5,2±0,2	1,75±0,1	0,73±0,06	3,2±0,17	1,34±0,06	3,2±0,2
Выраженная, n=58	5,0±0,1	1,66±0,1	0,79±0,07	3,1±0,14	1,33±0,07	3,3±0,2
Отсутствие, n=14	5,7±0,6	1,6±0,2	0,7±0,07	3,55±0,08	1,38±0,13	3,5±0,6
Критерий Фишера	1,46	0,13	0,41	1,21	0,38	0,87

рогенности ( $\rho=0,017$ ). При ИБС определяли более высокие показатели ОХС ( $\rho=0,029$ ), ЛПНП ( $\rho=0,037$ ) и индекса атерогенности ( $\rho=0,05$ ). ЦВЗ, особенно при сочетании с АГ и НЦД, сопровождались повышением индекса атерогенности; кроме того, при НЦД были повышены ЛПОНП ( $\rho=0,001$ ). Но патология сердечно-сосудистой системы, за исключением НЦД, у наблюдавшихся нами пациентов дебютировала, в основном, после 40 лет, поэтому присутствие дислипидемии зависело также от возраста, что было особенно заметным для лиц, страдающих АГ ( $\rho=0,0002$ ), ЦВЗ ( $\rho=0,0001$ ) и ИБС ( $\rho=0,002$ ).

При сопоставлении показателей липидного спектра с интенсивностью ПТСР выявлены некоторые весьма неожиданные результаты. Так, например, определили тенденцию к обратной зависимости показателей уровня ОХС ( $r=-0,16$ ;  $\rho=0,038$ ) и ЛПНП от интенсивности ПТСР. При этом наивысшие средние значения уровней ОХС и ЛПНП определяли у лиц с отсутствием ПТСР (см. табл. 4). Также при выраженных ( $n=58$ ) и умеренных ( $n=47$ ) ПТСР чаще всего определяли нормальные показатели липидного спектра — соответственно, в 32 (55,2%) и 21 (44,7%) наблюдении. Меньшая интенсивность ПТСР ( $m=61,9\pm 1,5$  балла) выявлена среди пациентов со 2а типом дислипидемии ( $n=52$ ), наибольшая ( $m=67,7\pm 1,5$  балла) — среди лиц с отсутствием дислипидемии ( $n=69$ ),  $\rho=0,026$ . При

2в и 4 типе дислипидемии определенной связи с интенсивностью ПТСР не выявлено.

В связи с изложенным, возникла необходимость сопоставления интенсивности ПТСР с возрастом обследуемых (табл. 5) и давностью участия в боевых действиях (табл. 6).

Надо сказать, что, несмотря на некоторые статистически недостоверные различия по представленным группам, в целом интенсивность ПТСР не зависела от возраста. Средний возраст лиц с выраженным ПТСР составил  $43,1\pm 1,2$  года, с умеренным —  $42,4\pm 1,4$  года, с незначительным —  $43,5\pm 1,5$  года; отсутствие признаков ПТСР отмечено у лиц в среднем возрасте  $41,2\pm 2,8$  года.

Несколько иную ситуацию прослеживали при сравнительном анализе интенсивности ПТСР у ветеранов разных военных конфликтов — на территории Афганистана и на территории Северного Кавказа (см. табл. 6). Здесь определили отчетливое преобладание лиц с выраженным ПТСР среди ветеранов боевых действий на Северном Кавказе, а умеренно и незначительно выраженным ПТСР, наоборот, — среди бывших участников войны в Афганистане. Особый случай — наиболее высокая доля лиц с выраженным ПТСР среди участников обоих вооруженных конфликтов. Учитывая разный период времени, прошедший с момента окончания участия в боевых действиях, можно предположить, что степень выраженности ПТСР может постепенно снижаться по мере увеличения послевоен-

## Интенсивность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в зависимости от возраста

Интенсивность ПТСР	Число больных с разной интенсивностью ПТСР, <i>n</i> (%± <i>m</i> )			
	24–34 года, <i>n</i> =40	35–44 года, <i>n</i> =46	45–54 года, <i>n</i> =59	55–69 лет, <i>n</i> =16
Нет, <i>n</i> =14	3 (7,5±0,6)	5 (10,9±1,4)	5 (8,5±0,5)	1 (6,3)
Незначительное, <i>n</i> =42	10 (25,0±1,0)	10 (21,7±1,0)	18 (30,5±0,6)	4 (25,0±1,2)
Умеренное, <i>n</i> =47	14 (35,0±0,6)	12 (26,1±0,8)	17 (28,8±0,5)	4 (25,0±1,3)
Выраженное, <i>n</i> =58	13 (32,5±0,8)	19 (41,3±0,5)	19 (32,2±0,4)	7 (43,8±1,3)

Таблица 6

## Интенсивность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в зависимости от зоны боевых действий

Интенсивность ПТСР	Ветераны войны в Афганистане, <i>n</i> =76	Ветераны войны на Северном Кавказе, <i>n</i> =75	Ветераны обоих конфликтов, <i>n</i> =10
	<i>n</i> (%± <i>m</i> )	<i>n</i> (%± <i>m</i> )	<i>n</i> (%± <i>m</i> )
Нет	6 (7,9±0,14)	7 (9,3±0,14)	1 (10,0)
Незначительное	22 (29,0±0,08)	18 (24,0±0,08)	1 (10,0)
Умеренное	25 (39,9±0,08)	20 (26,7±0,08)	2 (20,0±0,3)
Выраженное	22 (29,0±0,07)	30 (40,0±0,07)	6 (60,0±0,2)
$\chi^2$	1,22 <i>ns</i>	3,7 <i>ns</i>	3,1 <i>ns</i>

ного периода аналогично тому, что было отмечено у бывших участников Великой Отечественной войны [8]. При этом запущенный боевым стрессом и следующим за ним ПТСР ускоренный процесс формирования и развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе на основе атеросклероза и связанной с ним гиперлипидемии, переходит в новую, возрастзависимую стадию и становится неразрывно связанным уже более с процессом старения организма в целом, чем с воздействием ПТСР.

Возможно даже представить некую патогенетическую цепь происходящих в организме под влиянием стресса и его последствий биохимических и патофизиологических событий. Так, под действием эндогенных глюкокортикоидов и катехоламинов при стрессе усиливается липолиз, повышается уровень ТГ. При этом глюкокортикоиды действуют на липидный метаболизм в печени по-иному, чем в периферической жировой ткани. Длительно существующий избыток глюкокортикоидов в печени активирует 1- $\alpha$ -фосфотидатфосфогидролазу, и этот процесс вызывает стимуляцию этерификации неэтерифицированных жирных кислот и увеличение синтеза и накопления ТГ и ЛПОНП, а увеличение в крови ЛПНП является вторичным [6, 14]. Поэтому стресс, особенно длительный и хронический, может приводить к гиперлипидемии. Но стресс и ПТСР — в корне разные понятия, сопровождающиеся разными по характеру патогенетическими биохимическими изменениями в организме. Морфологические изменения, наблюдаемые при

ПТСР, в отличие от таковых в условиях острого и даже хронического стресса, связаны с дисрегуляцией отделов ЦНС, участвующих в стресс-реакции, и приводят, в конечном счёте, к устойчивым нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе.

Непосредственно стрессовая реакция характеризуется увеличением выделения кортизола, катехоламинов, а при развитии ПТСР эта реакция приобретает более интенсивный характер из-за изменения функций стресс-лимитирующей системы; и, как показано в ряде исследований [23, 27], при ПТСР может наблюдаться пониженное содержание кортизола в крови, изменение его циркадного ритма. Нарушения адаптации организма на повторные стрессы, которые присутствуют при ПТСР, заключаются в длительной гормональной нагрузке и неспособности «выключить» стресс-ответ. Таким образом, если при непродолжительном стрессорном воздействии кортизол и катехоламины проявляют свои защитные и адаптивные функции, то при повторных, хронических стрессах, при дисрегуляции гормонального ответа на стресс включается уже патогенетическое действие названных биохимических агентов [24]. Таким образом, более выраженные нарушения липидного обмена действительно могут проявляться под воздействием стресс-факторов и даже без формирования после этого воздействия ПТСР. А вот само ПТСР, развивающееся уже в постстрессовом периоде, в силу принципиально разных по отношению к стрессу

патогенетических механизмов уже не способствует ускоренному развитию гиперлипидемии, а следовательно, и атеросклероза, что и показано в наших наблюдениях: выраженность ПТССР, во-первых, снижается по мере удаления от момента воздействия боевого стресса, во-вторых, наблюдаемая у ветеранов современных боевых действий гиперлипидемия не находится в прямой зависимости от выраженности ПТССР, а связана более с увеличением возраста наблюдавшихся пациентов.

Для развития данной гипотезы проведен сравнительный корреляционный анализ некоторых биохимических показателей крови с показателями липидного спектра у наблюдавшихся пациентов. Прямая корреляционная связь значений глюкозы крови выявлена с ТГ ( $r=0,26$ ;  $\rho=0,008$ ), ЛПОНП ( $r=0,25$ ;  $\rho=0,005$ ), ЛПНП ( $r=0,18$ ;  $\rho=0,046$ ) и индекса атерогенности ( $r=0,2$ ;  $\rho=0,027$ ). Показатели мочевой кислоты также прямо коррелировали с уровнем ТГ ( $r=0,79$ ;  $\rho=0,0001$ ) и ЛПОНП ( $r=0,78$ ;  $\rho=0,0001$ ), что подтверждало определённую патогенетическую роль повышенного содержания мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистой патологии [4]. Показатели тимоловой пробы прямо коррелировали со значениями ТГ ( $r=0,45$ ;  $\rho=0,001$ ), ЛПОНП ( $r=0,38$ ;  $\rho=0,005$ ) и индекса атерогенности ( $r=0,34$ ;  $\rho=0,009$ ). Кроме того, показатели ТГ ( $r=0,2$ ;  $\rho=0,023$ ) и ЛПОНП ( $r=0,29$ ;  $\rho=0,001$ ) были отчетливо повышены у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Последнее объяснимо тем, что изменение метаболизма жира в гепатоцитах может быть следствием нарушения обмена свободных жирных кислот, снижения синтеза и секреции ЛПОНП, что приводит к стеатозу печени [2], в формировании которого основная роль принадлежит алкоголю. Усиление синтеза ТГ при этом обусловлено повышением уровня глицеро-3-фосфата в результате окисления этанола в печени и снижением

$\beta$ -окисления свободных жирных кислот в митохондриях гепатоцитов [2, 3, 11]. Кроме того, важными факторами формирования стеатоза печени могут являться инфекционные заболевания, нередко носившие характер микст-инфекций, перенесенные в период боевых действий, особенно на территории Афганистана [7]. Последствия вирусного гепатита А, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний на фоне нередко встречающегося злоупотребления алкоголем в послевоенный период приводят к изменениям метаболизма свободных жирных кислот. Возможно, еще и поэтому у ветеранов Афганской войны, несмотря даже на невысокую выраженность ПТССР, были зафиксированы более высокие показатели ОХС ( $\rho=0,006$ ), ЛПНП ( $\rho=0,02$ ), индекса атерогенности ( $\rho=0,027$ ).

Высказанные нами предположения подтверждаются результатами исследования липидного обмена у лиц с выявленной клинически и с помощью УЗИ патологией печени (табл. 7).

Результаты исследования убедительно показывают, что при стеатогепатозах, особенно сопровождающихся гепатомегалией, отмечают выраженные нарушения липидного обмена. При этом в значительной степени повышаются значения ОХС ( $6,2\pm 0,5$  ммоль/л), ЛПНП ( $4,3\pm 0,3$  ммоль/л), ТГ ( $2,99\pm 1,4$  ммоль/л), ЛПОНП ( $1,36\pm 0,6$  ммоль/л). Стеатоз печени приводит к так называемому «липидному квартету», характерному для дислипидемии 2в типа, повышению ОХС, ТГ, ЛПОНП и ЛПНП и, как следствие, к увеличению индекса атерогенности [3]. В нашем исследовании данный тип дислипидемии диагностирован чаще у ветеранов войны в Афганистане, что полностью подтверждает предположение о негативной роли возраста и патологии печени, связанной в том числе с перенесенными инфекционными заболеваниями и длительным злоупотреблением алкоголем,

Таблица 7

Показатели липидного обмена при патологии печени

Состояние печени	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП ммоль/л	Индекс атерогенности
Норма, n=27	5,0±0,2	1,54±0,2	0,67±0,1	2,89±0,2	1,3±0,1	2,8±0,2
Жировой гепатоз, n=13	5,2±0,5	1,87±0,3	0,84±0,2	3,59±0,5	1,07±0,1	4,3±0,8 $p=0,017$
Гепатомегалия, n=11	4,8±0,2	1,65±0,2	0,76±0,1	2,9±0,1	1,25±0,1	3,2±0,4
Сочетание жирового гепатоза и гепатомегалии, n=4	6,2±0,5 $p=0,04$	2,99±1,4 $p=0,04$	1,36±0,6 $p=0,034$	4,3±0,3 $p=0,026$	1,3±0,5	5,3±0,9 $p=0,017$

в развитии наиболее выраженной дислипидемии, ведущей к сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, у большинства ветеранов современных боевых действий выявляют дислипидемию, характеризующуюся, в основном, повышенным содержанием ОХС, ЛПНП и увеличением индекса атерогенности при относительно нормальных средних значениях ЛПОНП, ТГ и ЛПВП. С другой стороны, все же вдвое чаще, чем в популяции, встречается повышение уровня ТГ и в 1,5 раза чаще — снижение уровня ЛПВП. Показатели ОХС у ветеранов возрастают в прямой зависимости от увеличения возраста, а показатели ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП и ТГ, кроме того, зависят от ИМТ. При этом преобладающим является 2а тип дислипидемии, выявляемый в возрасте старше 55 лет и тесно связанный с развитием атеросклероза коронарных и церебральных артерий, а 4 тип, менее агрессивный, более характерен для молодого возраста.

Кроме возраста, в формировании и последующем развитии нарушений липидного спектра имеет значение период времени, прошедший с момента участия в боевых действиях, при увеличении которого, в диапазоне 15–25 лет, выраженность ПТССР может снижаться, а сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом и нарастающими параллельно снижению интенсивности ПТССР расстройствами обмена липидов, наоборот, приобретать более выраженное клиническое звучание. Наконец, гиперлипидемия у ветеранов современных боевых действий оказывается отчетливо связанной не только с возрастом и триггерным механизмом ПТССР, но и с патологией печени, а именно — стеатогепатозом, сформировавшимся под влиянием свойственного ПТССР злоупотребления алкоголем и последствий перенесенных, особенно на территории Афганистана, инфекционных заболеваний. Возможно даже, что речь идет о некоей трансформации биохимизма образования липидов и связанного с этим процессом ускоренного развития атеросклероза на фоне часто встречающейся АГ у ветеранов боевых действий при уменьшении выраженности ПТССР, что неизбежно происходит через 15–25 лет после выхода из зоны боевых действий. Механизм развития дислипидемии в таких случаях, запущенный ранее, при непосредственном участии ПТССР, приводит к ускоренному развитию атеросклероза и ассоциированной с атеросклерозом сердечно-сосудистой патологии. Затем, при постепенном снижении влияния ПТССР, данный атеросклероз развивается уже по своим законам:

происходит трансформация атеросклеротических бляшек по известным стадиям, усиливается тромбогенная и эмбологенная составляющая развитого атеросклеротического процесса. Другими словами, развитие атеросклероза становится в значительной степени более зависимым не столько от ПТССР, все более и более уменьшающимся в своей интенсивности, сколько от процесса старения, который формируется у ветеранов боевых действий ускоренными темпами.

## Выводы

Нейроэндокринные изменения, сопровождающие последствия боевого стресса и приводящие к интенсификации адренергических влияний, являются важным триггерным фактором ускоренного развития гиперлипидемии, атеросклеротического процесса и связанных с ними заболеваний сердечно-сосудистой системы у ветеранов боевых действий.

С течением времени интенсивность сформировавшегося посттравматического стрессового расстройства и его влияние на развитие нарушений липидного спектра могут снижаться, и ведущая роль в патогенезе дислипидемии переходит к возрастным изменениям, сопровождающим процесс ускоренного старения ветеранов боевых действий, и к патологическим расстройствам метаболизма в печени, связанного как с характерным для посттравматического стрессового расстройства злоупотреблением алкоголем, так и с последствиями перенесенных в зонах ведения боевых действий инфекционных заболеваний.

Формирование наиболее агрессивных в плане развития атеросклероза коронарных и церебральных артерий типов дислипидемии происходит активнее всего в возрасте после 55 лет, при уменьшении триггерных влияний посттравматического стрессового расстройства, что указывает на ведущую роль процесса старения в генезе подобного рода нарушений.

## Литература

1. Александров Е. О. Интегративная психотерапия посттравматического стрессового расстройства. Новосибирск: Сибпринт, 2005.
2. Буверов А. О., Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Рос. мед. вести. 2008. Т. XIII. № 1. С. 17–23.
3. Вовк Е. И. Жировая болезнь печени в практике терапевта // Рос. мед. журн. 2011. Т. 17. С. 1038–1046.
4. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В. Мочевая кислота — независимый предиктор сердечно-сосудистых событий.

- Урикозурический потенциал лозартана // *Клин. фармакол. и тер.* 2011. Т. 20. № 3. С. 9–17.
5. *Котенев И. О.* Психологическая диагностика пост-стрессовых состояний: Метод. пособие. Пермь: Комитет по делам молодежи Администрации Пермской области, 1998.
6. *Михайлов В. В.* Основы патологической физиологии. М.: Медицина, 2001.
7. *Мякотных В. С.* Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2009.
8. *Мякотных В. С., Боровкова Т. А.* Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейropsychическими расстройствами. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2009.
9. *Мякотных В. С., Ямпольская В. В., Самойлова В. Н. и др.* Ускоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью // *Успехи геронтолог.* 2007. Т. 20. № 1. С. 112–117.
10. *Никитин Ю. П.* Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // *Бюл. СО РАМН.* 2006. Т. 2. № 120. С. 6–14.
11. *Пальцев А. И., Ерёмкина А. А.* Метаболический синдром с позиции системного подхода. Значение патологии печени. Принципы терапии // В сб.: Наука на службе экологической безопасности человека и природы. Новосибирск: Гео, 2008. С. 81–89.
12. *Пальцев А. И., Торгашов М. Н., Воронова Ю. С. и др.* Роль боевого стресса в формировании хронического болевого синдрома у участников боевых действий и его лечение препаратом пантогам актив // *Журн. неврол. и психиатр.* 2010. Т. 9. № 110. С. 43–46.
13. *Подзолков В.* Проблема артериальной гипертензии и пограничных состояний // *Врач.* 2002. № 1. С. 17–19.
14. *Пшеничникова М. Г.* Феномен стресса // В сб.: Актуальные проблемы патофизиологии: Избранные лекции / Под ред. Б. Б. Мороза. М.: Медицина, 2001. С. 220–353.
15. *Туев А. В., Некрутенко Л. А.* Артериальная гипертензия. Пермь: Здравствуй, 2001.
16. *Шальнова С. А., Никитин Ю. П., Симонова Г. И.* Нарушения липидного обмена как фактор риска атеросклероза // В сб.: Всё о холестерине: национальный доклад / Под ред. Л. А. Бокерия, Р. Т. Оганова. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. С. 50–59.
17. *Bedi U. S., Arora R.* Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder // *J. Nat. Med. Ass.* 2007. Vol. 99. № 6. P. 642–649.
18. *Buckley T. C., Kaloupek D. G.* A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder // *Psychosomatic Med.* 2001. Vol. 63. № 4. P. 585–594.
19. *Fulco C., Liverman C. T., Sox H. C. et al.* Gulf War and health: Vol. 6. Physiologic, Psychologic, and Psychosocial Effects of Deployment-Related Stress. Washington: The national academies press, 2008.
20. *Karlovic D., Martinac M., Buljan D., Zoric Z.* Relationship between serum lipid concentrations and posttraumatic stress disorder symptoms in soldiers with combat experiences // *Acta Med. Okayama.* 2004. Vol. 58. № 1. P. 23–27.
21. *Kubzansky L. D., Koenen K. C.* Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? An update // *Cleve Clin. J. Med.* 2009. Vol. 76. № 2. P. 60–65.
22. *Kubzansky L. D., Koenen K. C., Spiro A. et al.* Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the normative aging study // *Arch. Gen. Psychiat.* 2007. Vol. 64. P. 109–116.
23. *Mason J. W., Giller E. L., Kosten T. R. et al.* Elevation of urinary norepinephrine: Cortisol ratio in posttraumatic stress disorder // *J. nerv. ment. Dis.* 1988. Vol. 176. № 8. P. 498–502.
24. *McEwen B. S.* Protective and damaging effects of stress mediators // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 171–179.
25. *Novack D. H., Cameron O., Epel E. et al.* Psychosomatic medicine: The scientific foundation of the biopsychosocial model // *Acad. Psychiat.* 2007. Vol. 31. P. 388–401.
26. *Von Känel R., Kraemer B., Saner H. et al.* Posttraumatic stress disorder and dyslipidemia: previous research and novel findings from patients with PTSD caused by myocardial infarction // *Wld J. Biol. Psychiat.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 141–147.
27. *Yehuda R., Halligan S. L., Grossman R. et al.* The cortisol and glucocorticoid receptor response to low dose dexamethasone administration in aging combat veterans and Holocaust survivors with and without posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiat.* 2002. Vol. 52. № 5. P. 393–403.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 525–532

*M. S. Torgashov<sup>1</sup>, V. S. Myakotnykh<sup>2</sup>, A. I. Palciev<sup>1</sup>*

**AGE-RELATED ASPECTS OF THE EXTENT OF LIPID METABOLISM AND POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS AMONG VETERANS OF MODERN WARFARE**

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 2 ul. Sovetskaya, Novosibirsk 630091; e-mail: 7224384@mail.ru;

<sup>2</sup> The Ural State Medical Academy, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

The peculiarities of violations of lipid metabolism and symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) in 161 patients of 25–69 years, veterans of the military actions on the territory of Afghanistan and the Northern Caucasus were investigated. The dependence of the formation of dyslipidemia and related changes of atherosclerosis in the young age on neuroendocrine effects, accompanying the effects of combat stress and promoting accelerated aging was determined. On the other hand, with the time, after 15–25 years after participating in hostilities, the intensity of PTSD and its influence on the development of violations of lipid spectrum may decline. The leading role in the pathogenesis of dyslipidemia goes to age-related changes, accompanying a process of accelerated aging of veterans of combat operations, and to pathological disorders of metabolism in liver associated with alcohol abuse and the consequences of infectious diseases.

**Key words:** *dyslipidemia, post-traumatic stress disorder, aging*

*И. О. Прохоренко*

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЛИЧНОСТИ

Медицинский институт «РЕАВИЗ», 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: mail@reaviz.ru

Изучены взаимосвязи особенностей психологического портрета (по Кэттеллу), уровня гормонов стресса в крови и характера фоновой патологии системы кровообращения у пациентов старших возрастных групп. Анализировали содержание катехоламинов и кортикостероидов в динамике, магния в эритроцитах, кальция в бляшках коронарных артерий, липидный спектр, ЭКГ по Холтеру, суточные профили АД, сосудодвигательную функцию эндотелия, микроциркуляцию. Установлено, что гормоны стресса, в зависимости от особенностей психологического статуса пациентов, опосредованно обуславливают своеобразную форму реагирования на стресс, способствуя формированию той или иной патологии системы кровообращения. В развитии сердечно-сосудистых заболеваний также имеет значение избыточное потребление алкоголя вследствие чрезмерного выброса катехоламинов. Депрессию, являющуюся отражением нарушения соотношения гормонов стресса, можно использовать в качестве маркера неблагоприятного течения патологии кровообращения.

**Ключевые слова:** гериатрия, ИБС, психологический профиль, гормоны стресса

С открытием Г. Селье учения об общем адаптационном синдроме в медицине, все большее значение придается влиянию стресса на формирование соматической патологии, и в первую очередь заболеваниям сердечно-сосудистой системы, распространенность которой неуклонно растет, несмотря на применение современных методов исследования, средств лечения и профилактики.

Устойчивость организма к стрессу определяется соотношением стрессорных и стресс-лимитирующих систем, гармоничное взаимодействие которых во многом определяется психологическим профилем личности. С возрастом происходит суммация отрицательных воздействий на организм, что может приводить к утяжелению патологии у лиц с недостаточной стрессогенной устойчивостью [3, 5, 6, 8].

Целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязей особенностей психологического портрета пациентов старших возрастных групп, уровня гормонов стресса в крови и характера фоновой патологии у них. Анализ катехоламинового спектра делает возможным объективно оценить состояние симпатико-адреналовой системы и характеризует функциональные системы организма, чрезмерная активность или истощение которых является причиной психосоматических заболеваний — депрессий, сердечно-сосудистой патологии, метаболических расстройств и т. п. [3, 4, 8].

### Материалы и методы

В обследование были включены 619 пациентов старшего поколения (56–75 лет, средний возраст  $67,7 \pm 5,7$  года), из них 356 женщин (57,5 %) и 263 мужчины (42,5 %), поступивших в терапевтические стационары по поводу коморбидной соматической патологии. Для установления их психологического профиля использовали опросник Кэттелла (форма А) [2, 10]. Для выявления распространенности и глубины депрессивных расстройств среди пациентов их дообследовали с помощью шкалы самооценки В. Цунга [14] по критериям депрессии МКБ-10. Уровень реактивной и личностной тревожности определяли по шкале Спилбергера—Ханина [7]. Содержание адреналина и норадреналина в крови исследовали шестикратно в 1-й, 5-й, 10-й, 15-й дни обострения соматической патологии и в период относительного благополучия — через 1 и 2 мес после стихания обострения методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Имуноферментный тест для количественного определения адреналина (норадреналина) в плазме крови и моче» (Labor Diagnostika Nord GmbH & Co KG, Nordhorn, Германия) на комплексе для иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция). Нормальные

значения уровня адреналина в крови составляли 10–100 пг/мл, норадреналина — 10–600 пг/мл. Содержание кортизола регистрировали на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys (Hoffmann-La Roche, Швейцария): норма — утро 171–536 нмоль/л, вечер — 64–327 нмоль/л, чувствительность метода — 0,5 нмоль/л. Нарушения микроциркуляции анализировали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью многофункционального диагностического комплекса «ЛАКК-М» (Россия, 2010) по инструкции к прибору, с последующим расчетом индекса удельного потребления кислорода в ткани ( $U = S_p O_2 / SO_2$ , усл. ед.), где  $S_p O_2$ , (%) — сатурация артериальной крови,  $SO_2$  (%) — смешанной (капиллярной) крови. Концентрацию магния в эритроцитах изучали на анализаторе Master Screen с использованием реактивов «Human». Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле [1, 12]:  $ИА = ОХС / ХС ЛПВП$ .  $ИА > 5$  рассматривали, согласно рекомендациям ВНОК, как дислипидемию [1]. Состояние гемостатической и сосудодвигательной функции эндотелия оценивали ультразвуковым методом, в том числе до и после сублингвального приема нитроглицерина с последующим расчетом фракции дефицита прироста диаметра плечевой артерии [11]. Суточное мониторирование ЭКГ проводили по Холтеру (Astrocard, Медитек, ЗАО, Россия), определение суточного профиля АД осуществляли аппаратом МДП-НС-02, «Холтер-ДМС» («Передовые технологии», Россия). Инструментальная диагностика сердечно-сосудистой патологии включала компьютерную коронарографию на мультиспиральном компьютерном томографе с последующим вычислением кальциевого индекса по методу А. Agatston и соавт. [9] и массы фосфата кальция [13].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Результаты изучения полученных вариационных рядов были представлены в виде средней арифметической величины ( $M$ ) с учетом средней ошибки средней арифметической ( $m$ ) —  $M \pm m$ . При определении достоверности полученных результатов использовали критерий Стьюдента. Статистические результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Полученные в ходе анкетирования с помощью опросника Кэттелла данные, включающие ком-

муникативные, интеллектуальные, регуляторные свойства личности, а также эмоциональное поведение обследованных, позволили объединить всех пациентов в три психологических профиля. К первому были отнесены 186 пациентов (30 %, I группа) с высокими коммуникативными и интеллектуальными характеристиками, ко второму — 240 пациентов (38,8 %, II группа), психологический профиль которых не выходил за пределы средних значений по каждому параметру, к третьей — 193 человека (31,2 %, III группа) с низкими значениями исследуемых характеристик личности. Верификация психопатологических расстройств, проведенная с помощью шкалы самооценки В. Цунга, позволила установить широкую распространенность депрессий, которую наблюдали среди пациентов I и III групп у 40,3 и 53,4 % обследованных, соответственно ( $p_1 < 0,05$  и  $p_2 < 0,001$  по сравнению со II группой, соответственно), в то время как во II группе этот показатель не превышал 4,6 %.

Анализ катехоламинового спектра крови свидетельствует о существенных колебаниях в содержании стрессорных гормонов в зависимости от типа личности. Так, в период соматического благополучия (через 2 мес после консолидации ремиссии) уровень адреналина ( $80,3 \pm 8,9$ ) и норадреналина ( $537,7 \pm 31,2$  пг/мл) пациентов I группы, не страдающих депрессией (59,7 %), оставался в пределах нормы. У больных с депрессией содержание катехоламинов в аналогичные периоды было в 2 и в 2,3 раза ниже —  $278,8 \pm 33,4$  и  $34,6 \pm 3,6$  пг/мл для норадреналина и адреналина, соответственно ( $p_{1,2} < 0,001$ ). Подобное поведение катехоламинов у пациентов, страдающих депрессией, возможно, было связано со срывом механизмов адаптации и истощением механизмов регуляции. В периоды социального неблагополучия (прекращение работы, отрыв от семьи, сужение круга общения, утрата лидерских позиций и т. д.), когда у представителей I группы наблюдали обострение течения соматической патологии (стационарное лечение), вне зависимости от характера фоновой патологии, содержание гормонов стресса превышало физиологические нормы на 13,8 и 21,2 % для норадреналина и адреналина, соответственно, что, возможно, объяснялось повышением их тревожности на фоне стрессорной ситуации. Уровень кортизола у пациентов I группы также отличался среди тех, кто страдал депрессией и не страдал ею: у первых его показатели были в среднем  $669,5 \pm 36,8$ , у вторых —  $336,8 \pm 32,8$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). На высоте стрессорной ситуации содержание корти-

зола повышалась у всех обследованных, дублируя динамику поведения катехоламинов, и составляло  $848,5 \pm 35,6$  нмоль/л.

Среди представителей II группы, не страдающих депрессией (95,4%), на фоне относительно благополучия уровень катехоламинов оставался в пределах нормы: норадреналин —  $363,0 \pm 22,8$ , адреналин —  $43,3 \pm 2,3$  пг/мл. У пациентов с депрессией показатели обоих гормонов в аналогичные периоды были достоверно ниже —  $257,2 \pm 12,4$  и  $30,3 \pm 2,1$  пг/мл, соответственно ( $\rho_{1,2} < 0,001$ ), и также не выходили за пределы физиологической нормы. Даже в периоды обострения течения соматической патологии, несмотря на увеличение катехоламинов в среднем в 1,5–2,4 раза, концентрация гормонов стресса у всех обследованных II группы практически не превышала максимально допустимых значений.

В момент стрессорной ситуации содержание кортизола у всех пациентов II группы увеличивалось, хотя и достоверно, но в меньшей степени, чем у обследованных I группы, также повторяя динамику изменения катехоламинов —  $518,5 \pm 34,8$  нмоль/л (и лишь у пациентов с депрессией был на уровне  $794,3 \pm 34,6$  нмоль/л), что на 63,6% ( $\rho < 0,001$ ) меньше, чем у пациентов I группы. В состоянии относительного благополучия содержание кортизола у пациентов без депрессии составляло в среднем  $309,2 \pm 34,3$  нмоль/л, при наличии депрессии —  $643,3 \pm 26,7$  нмоль/л ( $\rho < 0,001$ ).

У пациентов III группы в аналогичный период относительного благополучия концентрация катехоламинов при отсутствии депрессии (90 человек — 46,6%) была выше физиологической нормы в среднем на 30% для адреналина ( $130,7 \pm 12,6$  пг/мл) и 10–15% для норадреналина ( $670,7 \pm 34,1$  пг/мл), что можно связать с повышенной эмоциональной лабильностью и большим количеством интровертов в данной клинической группе. У остальных 53,4% пациентов, страдающих депрессией, содержание обоих гормонов в аналогичные периоды было достоверно ниже ( $\rho_{1,2} < 0,001$ ), зависело от фактора злоупотребления алкоголем и составляло  $111,3 \pm 8,2$  и  $22,8 \pm 1,9$  пг/мл, соответственно, у лиц, не употребляющих алкоголь, и  $150,4 \pm 16,2$  и  $34,8 \pm 3,8$  пг/мл у пациентов, регулярно употребляющих спиртные напитки (более 90 мл в неделю в пересчете на этанол — женщины и более 180 мл в неделю — мужчины). При возникновении стрессорной ситуации у данных представителей III группы наблюдали очень медленное увеличение содержания гормонов в крови, что свидетельствовало о

напряжении адаптивных механизмов, граничащих с их срывом. В момент стрессорной ситуации уровень кортизола повышался у всех пациентов (особенно у страдающих депрессией), достигая средних значений  $995,6 \pm 40,4$  нмоль/л, что больше, чем у пациентов I группы, в 1,17 раза ( $\rho < 0,01$ ). В состоянии относительного благополучия его содержание отличалось у больных, страдающих депрессией и не страдающих ей. В первом случае его концентрация была в среднем  $786,5 \pm 32,8$ , во втором —  $495,9 \pm 21,7$  нмоль/л, что на 17,5% ( $\rho < 0,05$ ) и 47,2% ( $\rho < 0,001$ ) больше, чем у пациентов I группы.

Анализ структуры заболеваемости сердечно-сосудистой системы среди пациентов I клинической группы свидетельствует о том, что самой распространенной патологией были ИБС — 86,6%, при этом инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был у 28,5% из них, артериальная гипертензия (АГ) — у 84,9%, при этом у 12,4% в анамнезе было ОНМК. Проведенное исследование установило, что среди больных с ИМ с зубцом Q (45 из 53 зарегистрированных случаев ИМ — 24,2% по группе) пациенты с депрессией встречались в 4,6 раза чаще, чем больные, не страдающие ею ( $\rho < 0,001$ ). Распространенность стабильной стенокардии напряжения (ССТН) разных ФК в зависимости от наличия депрессии представлена на рис. 1, а.

У 68 человек (36,6%) были выявлены стойкие (55 пациентов) и пароксизмальные (13 обследованных) нарушения ритма, а у 15 (8,1%) — удлинение интервала Q–T на ЭКГ.

Анализ фоновой патологии во II клинической группе показал, что ее структура отличается от таковой пациентов I группы, что выражалось в достоверном снижении распространенности сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС — на 58,6% ( $\rho < 0,001$ ), ИМ — в 5,3 раза ( $\rho < 0,001$ ), АГ — в 8,2 раза, ( $\rho < 0,001$ ), нарушения мозгового кровообращения — в 15,5 раза ( $\rho < 0,001$ ). Вместе с тем, из 13 пациентов с ИМ у 11 была депрессия (84,6%). С зубцом Q среди всех случаев ИМ у пациентов II группы протекало 8 заболеваний, все заболевшие ИМ с зубцом Q страдали депрессией. Депрессия являлась маркером тяжести ССТН, как и у пациентов I группы (см. рис. 1, б). Нарушения ритма сердца были выявлены лишь у 42 пациентов (17,5%), при этом у 20 из них они носили эпизодический характер.

В структуре фоновой патологии пациентов III группы обращает на себя внимание появление

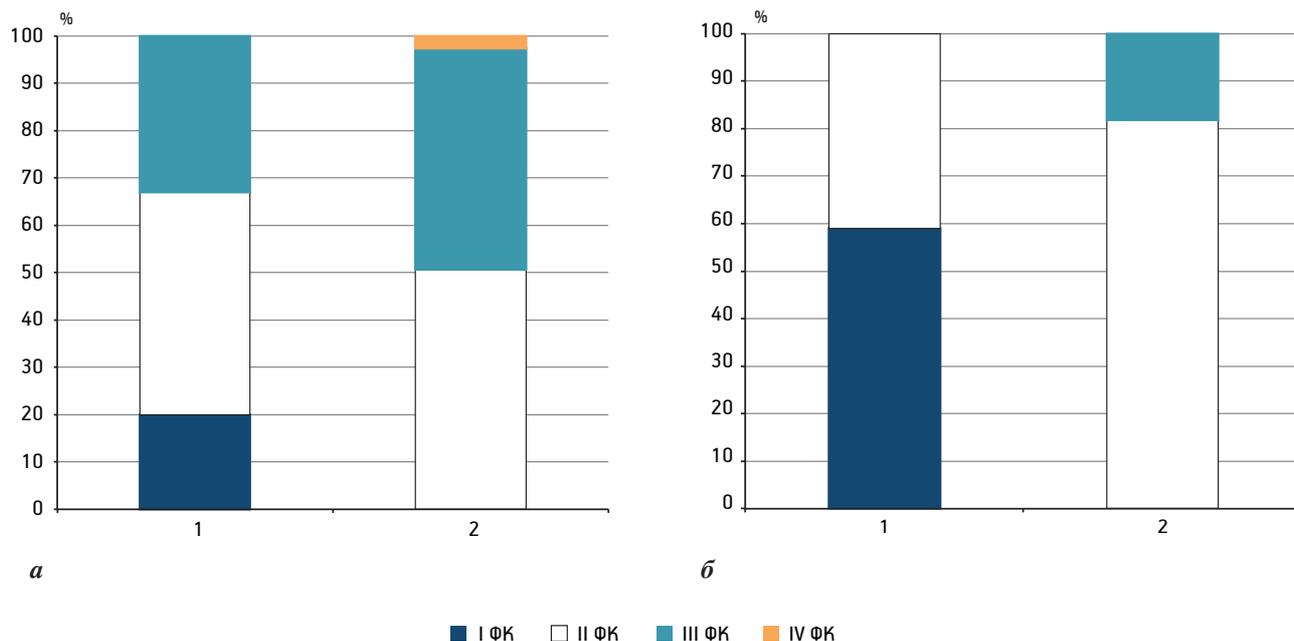


Рис. 1. Структура стабильной стенокардии напряжения (ССТН) у пациентов I группы (а) и у пациентов II группы (б) без депрессии (1) и с депрессией (2) по степени тяжести

ИБС, манифестировавшей с возникновением ИМ, чего не отмечалось в I и II группах. Число случаев ИМ увеличилось по сравнению с предыдущими группами до 45,6%. При этом ИМ с зубцом Q в III группе был у 70 пациентов, что составило 79,5% (в I группе — 84,9%) от всех перенесших это заболевание и 36,3% — в среднем по группе (24,2% — в I и 3,3% — во II группе). Анализ структуры пациентов с разными ФК ССТН показал, что I и II ФК чаще встречали людей, злоупотребляющих алкоголем (48 человек из 60; 80%). Вместе с тем, несмотря на более благоприятную клиническую картину заболевания, именно среди лиц, злоупотребляющих спиртными напитками, чаще возникали ИМ, особенно с зубцом Q. Среди пациентов с наличием приступов стенокардии в анамнезе у всех были выявлены признаки депрессии.

Удлинение интервала Q–T было обнаружено у 40 представителей (20,7%) III группы, еще у 83 (43,0%) были зарегистрированы стойкие нарушения ритма, а у 20 — преходящие пароксизмальные аритмии. У 133 пациентов (68,9%) наблюдали АГ, что выше, чем у обследованных из II (в 6,6 раза,  $p < 0,001$ ), и ниже, чем у пациентов I группы, на 16,0%. При этом у всех пациентов, злоупотребляющих алкоголем (67,4%), отмечали транзиторную (25 человек) или стойкую АГ (105 пациентов), что, возможно, было обусловлено влиянием на сердечно-сосудистую систему не только

стрессорных ситуаций, но и алкоголя. Из 63 пациентов, не злоупотребляющих алкоголем, стойкую АГ имели 28 человек.

Различия в распространенности и степени тяжести сердечно-сосудистой патологии были обусловлены, по нашему мнению, целым рядом причин, к числу которых можно отнести разные психологические профили пациентов, что приводило к изменению стрессогенности одних и тех же факторов, воздействующих на них. Поскольку гормоны стресса действуют практически на все физиологические системы организма, длительные изменения их уровня в крови больных приводили к разным патофизиологическим изменениям, опосредованно воздействующим на сердечно-сосудистую систему. Нами были изучены такие биохимические параметры, как уровень магния в эритроцитах, липидный спектр сыворотки крови, время свертывания крови. Оценивали также кальциевый индекс Агатстона (по результатам мультиспиральной коронарографии), состояние гемостатической и сосудодвигательной функции эндотелия (с расчетом фракции дефицита прироста диаметра плечевой артерии), параметры микроциркуляторного русла с оценкой степени кислородного потребления в тканях (по индексу удельного потребления кислорода, U) и структуру суточных ритмов изменения АД (по результатам мониторинга). Результаты исследования приведены в *таблице*.

Как показали проведенные исследования, действие стрессоров на параметры физиологического гомеостаза организма человека осуществляется на уровне психофизиологических соответствий и реализуется через воздействие стрессорных гормонов (рис. 2). При этом на характер психофизиологических взаимодействий влияет личность пациентов, что подтверждается разным уровнем гормонов (адреналина, норадреналина и кортизола) при одинаковом по характеру и интенсивности воздействия стрессора.

Анализ соматической патологии среди пациентов трех групп показал, что распространенность разных заболеваний в группах коррелирует с уровнем гормонов стресса и значительно различается по своему спектру и степени тяжести, а также по механизмам развития, что определяет разный прогноз и лечебную тактику.

Высокая распространенность ИБС среди пациентов I и III групп была во многом обусловлена повышением содержания уровня катехоламинов на фоне стрессорных ситуаций (факт госпитализации, прием алкоголя у пациентов III группы), а также возрастанием значений кортизола, особенно на фоне депрессий, что было связано, по-видимому, с нарушением адекватного кровоснабжения миокарда. Кроме этого, катехоламины способны вызывать

### Факторы, влияющие на развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с разными психологическими профилями и уровнем гормонов стресса

Показатель	I группа, n=186		II группа, n=240		III группа, n=193			
	депрессия		депрессия		депрессия			
	нет, n=111	есть, n=75	нет, n=129	есть, n=11	нет, n=90	есть, n=103		
Концентрация $Mg^{2+}$ в эритроцитах, ммоль/л	1,48±0,05**	1,31±0,03***	1,69±0,11*	1,46±0,08*	нет, n=35 1,48±0,02**	есть, n=55 1,35±0,02***	нет, n=28 1,40±0,02	есть, n=75 1,29±0,02***
Индекс атерогенности, усл. ед.	9,3±0,4**	13,7±1,0***	7,1±0,3	10,5±0,4*	11,3±0,3**	12,8±0,3***	14,6±0,3**	9,3±0,1***
<i>Гемостатическая функция эндотелия (время свертывания по Сухареву), мин</i>								
до пробы	3,4±0,1	2,9±0,1***	3,8±0,2	3,2±0,1*	3,7±0,2	3,2±0,2***	3,1±0,1	2,9±0,1**
через 30 мин после ишемии	3,0±0,1**	2,2±0,1***	4,2±0,2	3,0±0,2*	3,5±0,1	2,4±0,2***	2,5±0,2	2,1±0,2**
<i>Степень риска сосудистых осложнений, по данным КИ (по методу Агагстона), %</i>								
умеренный	13,0**	0*	21,9	0*	0**	100,0*	7,1**	7,0**
высокий	56,5**	44,8***	75,3	72,7*	0**	0**	64,3	10,0***
очень высокий	30,5	55,2***	2,8	27,3*	0**	0	28,6	16,0***
<i>Дисфункция эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация)</i>								
Фракция дефицита притока диаметра плечевой артерии, %	8,9±0,13**	10,3±0,10***	6,6±0,4	9,5±0,5*	8,28±0,42**			14,36±1,92***
<i>Показатели микроциркуляции</i>								
Индекс удельного потребления кислорода (U), усл. ед.	1,12±0,02**	1,08±0,01***	1,24±0,02	1,12±0,01*	1,15±0,02**			1,04±0,01***
<i>Неблагоприятные профили АД, %</i>								
non-dippers	79,1**	37,5***	0	72,7*	76,9**	53,3***	80,0	41,3***
migth-peakers	9,3**	58,3***	0	27,3*	0	46,7***	20,0	58,7***

\* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем внутри группы; \*\* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем II группы

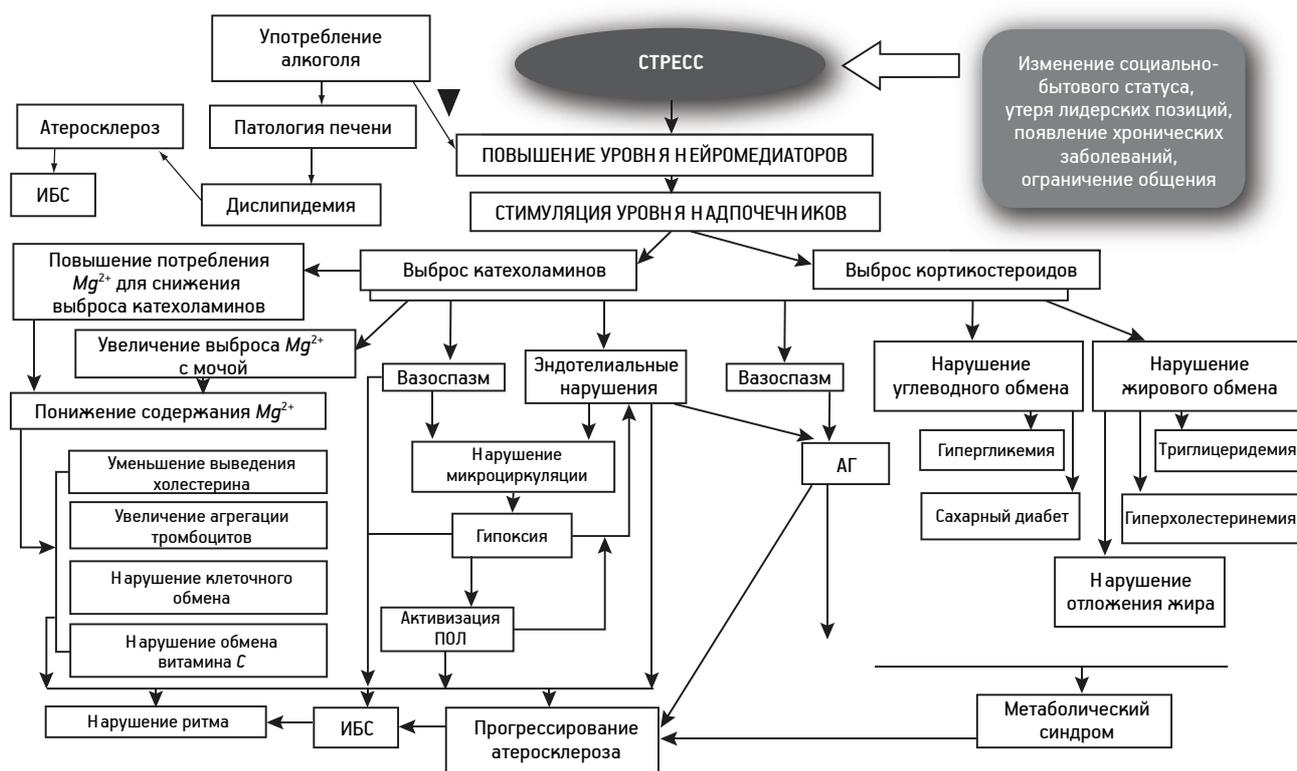


Рис. 2. Влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему

коронарспазм, усиливая гипоксию миокарда, и способствовать развитию ИБС и ИМ (даже при отсутствии выраженных изменений венечных артерий, как в случае с пациентами III группы). Это подтверждалось при изучении характера микроциркуляторных нарушений. У пациентов с высоким содержанием катехоламинов в крови регистрировали резкое снижение индекса удельного потребления кислорода (см. таблицу), что неизбежно приводило к увеличению микроциркуляторных нарушений и гипоксии. Ухудшение параметров микроциркуляции на фоне гиперкатехоламинемии могло приводить к ремоделированию сосудистого русла, а также к нарушениям микроциркуляции на фоне изменения реологических параметров крови у пациентов с гиперкортизолемией из-за нарушения активности тромбоцитов и повышения гемостатической функции эндотелия, что подтверждалось гиперкоагуляцией (см. таблицу).

Кроме этого, поврежденный эндотелий мог снижать свою активность в отношении деградации биогенных аминов, что даже на фоне незначительного их количества в крови больных могло приводить к их задержке в организме и провоцировать ангиоспазм. Прогрессированию сердечно-сосудистой патологии у пациентов I и III групп способствовал и высокий уровень кортизола, который

мог приводить к гиперинсулинемии (что подтверждается высокой распространенностью метаболического синдрома), так как имеются исследования, свидетельствующие о том, что избыток инсулина не только усиливает синтез холестерина (ХС) ЛПНП и ЛПОНП, но и существенно тормозит процессы липолиза. Вызывая существенные количественные и, что немаловажно, качественные изменения липопротеиновых молекул, гиперинсулинемия индуцирует атерогенные изменения липидного спектра крови [6]. Увеличивается количество и чувствительность рецепторов для ЛПНП на клеточных мембранах стенки артерии, что приводит к ускоренному транспорту избытка ХС в сосудистую стенку. Под влиянием избытка инсулина усиливается синтез ХС непосредственно в сосудистой стенке, что значительно увеличивает их жесткость. Возможно, именно с действием кортизола было связано то, что у пациентов с депрессией выраженность атеросклеротического поражения коронарных сосудов была более значительной, что и приводило к развитию ИМ (особенно у пациентов I группы). Выведение ХС ослаблялось также в связи со снижением уровня ионов магния в крови больных, возникающего из-за увеличенного их выведения на фоне хронического стресса. Все описан-

ные изменения коррелировали с уровнем гормонов стресса в крови обследованных пациентов.

### Выводы

Особенности психологического статуса пациентов опосредованно через уровень гормонов стресса обуславливают определенную форму реагирования на стресс и могут способствовать развитию той или иной сосудистой патологии.

На процессы формирования сердечно-сосудистой патологии влияет избыточное потребление алкоголя через увеличение выброса катехоламинов.

Депрессию, которая является клиническим проявлением нарушения соотношения гормонов стресса в организме человека, можно использовать в качестве маркера неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии.

### Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2009. № 8 (6). (Прилож. 3).
2. Капустина А. Н. Многофакторная личностная методика Кэттелла Р. СПб.: Речь, 2001.
3. Медведев В. Э. Личность как фактор заболеваемости ишемической болезнью сердца // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010. № 2. С. 53–58.
4. Прохоренко И. О., Зарубина Е. Г., Моисеева Т. В. Влияние депрессии на формирование метаболического син-

дрома и развитие ИБС у пациентов старших возрастных групп // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6; URL: <http://www.science-education.ru/106-7569> (дата обращения: 30.11.2012).

5. Семенов В. Ф., Карандашов В. И., Михайлова Т. А. Стресс и старение человека // Вестн. РАЕН. 2011. № 4. С. 72–78.

6. Физиология эндокринной системы / Под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. С. 454–485.

7. Ханин Ю. Л. Краткое руководство по применению Шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК, 1976.

8. Шипов А. М., Авшалумов А. Ш., Марковский В. Б. и др. Диагностическая значимость двойного динамического теста на катехоламины у больных с психосоматической патологией // Медицина и качество жизни. 2009. № 1. С. 5–9.

9. Agatston A. S., Janowitz W. R., Hildner F. J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Amer. Coll. Cardiol. 1990. Vol. 15. P. 827–832.

10. Cattell R. B., Dreger R. Functional psychological testing: principles and instruments. New York: Brunner/Mazel, 1986. В. F176–F186.

11. Celemajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 340. № 12. P. 1111–1115.

12. Friedwald W. T., Levy R. J., Fredricson D. S. Estimation of the low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. 1972. Vol. 256. P. 2835–2838.

13. Yoon H. C., Goldin J. G., Greaser L. E. et al. Interscan variation in coronary artery calcium calcification in a large asymptomatic patient population // Amer. J. Roentgenol. 2000. Vol. 174. P. 803–811.

14. Zung W. W. K., Durham N. C. A self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiat. 1965. Vol. 12. P. 63–70.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 533–539

I. O. Prokhorenko

#### PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY DEPENDING ON PSYCHOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS OF SENIOR AGE GROUPS

REAVIZ Medical Institute, 227 ul. Chapaevskaya, Samara 443001; e-mail: mail@reaviz.ru

Interrelations between peculiarities of psychological profile of patients of senior age groups (according to Cattell), level of stress hormones in blood and background pathology of cardiovascular system were studied. Levels of catecholamine and corticosteroids in dynamics, rate of magnesium in erythrocytes and calcium in plaques of coronary arteries as well as fats, Holter ECG, daily profiles of blood pressure, vasomotor function of endothelium and microcirculation were analysed. It is established that stress hormones indirectly determine original form of stress reaction depending on patients' psychological profile. This contributes to the development of one or another form of cardiovascular system pathology. Excessive alcohol intake also promotes progression of cardiovascular system pathology. Depression, being a reflection of disbalance of stress hormones levels, can be used as a marker of unfavourable course of cardiovascular pathology.

**Key words:** geriatrics, IHD, psychological profile, stress hormones

*В. В. Самсонов<sup>1</sup>, А. К. Иорданишвили<sup>2</sup>, Л. Н. Солдатова<sup>1</sup>, В. В. Лобейко<sup>3</sup>, Г. А. Рыжак<sup>1</sup>*

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИИ В РОССИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: galina@gerontology.ru; <sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; <sup>3</sup> Стоматологическая клиника «МедСтом», 188650 Ленинградская область, Сертолово, Центральная ул., 1/1

**Геронтостоматология — один из важнейших междисциплинарных разделов медицины, изучающий механизмы старения жевательного аппарата человека, а также осуществляющий поиск решений в лечении стоматологических заболеваний у лиц старших возрастных групп, одновременно с этим повышая качество их жизни. В статье освещены актуальные проблемы современной геронтостоматологии в России.**

**Ключевые слова:** геронтология, гериатрия, геронтостоматология, жевательный аппарат, пульпа, пародонт, слизистая оболочка полости рта, височно-нижнечелюстной сустав

В настоящее время в связи с постарением населения планеты проблема медицинской адаптации и социальной реабилитации людей старших возрастных групп весьма актуальна [11, 12].

Термин «геронтостоматология» вошел в медицинский обиход после создания в 1983 г. Международной ассоциации геронтологов (IAG), определившей новый взгляд на отношение к пожилым людям и существующие в этой связи мультидисциплинарные проблемы. Геронтостоматология — это специализированный раздел стоматологии, который характеризуется междисциплинарным подходом к курации и лечению стоматологической патологии у людей пожилого и старческого возраста [2].

Состояние полости рта отражает возрастные изменения и здоровье человека, его экономический статус [3]. Это предопределяет необходимость интегрального подхода к пожилому человеку, так как, кроме стоматологических проблем, необходимо учитывать общесоматический статус и социально-экономические факторы, влияющие на здоровье пожилого человека, тем более что в старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и число заболеваний внутренних органов у каждого пациента [11]. В среднем при

обследовании людей пожилого и старческого возраста определяется 3–5 болезней. И закономерно, что патологические и адаптационные процессы в полости рта у пациентов с отягощенной соматической патологией будут иметь свои особенности, неблагоприятно влияющие на результаты стоматологической реабилитации [21].

Многофакторность воздействия внутренней и внешней среды диктует необходимость обобщенного видения и целостного подхода к человеку, использования многоаспектных диагностических и лечебных мер. Это означает целостность подхода не только к больному органу, но и к больному человеку в комплексе его экологических, социально-психологических и нравственных проблем [22].

На протяжении последних лет многие специалисты решают научно-прикладные вопросы по стоматологической реабилитации пациентов с мультиморбидными состояниями. Изучение факторов, определяющих реабилитационный потенциал стоматологических пациентов пожилого и старческого возраста с мультиморбидными состояниями, показало, что прогностически значимыми при планировании реабилитационных мер являются медико-социальные и общесоматические характеристики пациентов в совокупности с показателями стоматологического статуса. Наличие тесных корреляционных взаимоотношений медико-социальных, общесоматических и стоматологических показателей предопределяет необходимость рассмотрения системного гомеостаза у пациентов с коморбидной патологией при лечении людей старшей возрастной группы, страдающих заболеваниями органов и тканей жевательного аппарата [2].

Проблема профилактики, рецидивирования и лечения основных заболеваний органов и тканей жевательного аппарата для людей пожилого и старческого возраста является не только медицинской,

но и социальной [11]. По современным представлениям, оценка критериев здоровья людей старших возрастных групп должна быть интегральной и учитывать степень их физической подвижности, социальную активность, остроту зрения, слуха, а также показатель сохранившихся зубов и их функциональной ценности. Последний показатель важен, так как нарушение целостности жевательного аппарата и его функции приводит к снижению качества жизни пожилых людей, отрицательно влияет на процесс их социальной адаптации. Поэтому на этапе амбулаторной помощи людям пожилого и старческого возраста с патологией пародонта важное место должны занимать новые подходы к реорганизации имеющейся стоматологической помощи в аспекте формирования в стоматологических поликлиниках специализированных отделений геронтостоматологической помощи и планированию в них не только лечебно-профилактической работы, но и динамического наблюдения за закрепленным контингентом. Безусловно, в такой работе большое значение будут иметь меры по совершенствованию диагностики, этиопатогенетической терапии и профилактике рецидивирования основных стоматологических заболеваний у людей пожилого и старческого возраста с учетом особенностей их организма, направленных на своевременное выявление патологического процесса, его купирование, стабилизацию, а также устранение этиологических факторов [21].

Практическим врачам-стоматологам часто приходится иметь дело с пациентами 60 лет и старше. При этом необходимо учитывать отношение людей старших возрастных групп к состоянию своих зубов и полости рта. Зачастую, пониженный интерес к жизни, страх перед высокой оплатой задерживают встречу врача и пациента [14]. При этом по обращаемости к врачу-стоматологу-ортопеду на первом месте стоит проблема утраты зубов с последующим развитием морфофункциональных нарушений жевательного аппарата [7, 14, 17]. К особенностям течения заболеваний у пожилых людей, вызванных самой природой старения, относится наличие множественных патологических состояний, неспецифическое проявление болезней, быстрое ухудшение состояния, если не обеспечено лечение, высокая частота осложнений, необходимость длительной реабилитации [20].

В процессе старения хронологически выделяют следующие периоды: старение — 45–79 лет, период пожилого возраста — 60–74 года, преклонного (старческого) возраста — 75–89 лет, очень

преклонного возраста (долгожители) — с 90 лет [14]. Приведенная возрастная периодизация в настоящее время является нормативом. Однако реально старение человека не всегда совпадает с хронологическим паспортным возрастом, на котором строится периодизация. Эта периодизация условна, как и любая классификация. Существуют значительные расхождения в индивидуальных сроках возрастных изменений на протяжении нисходящей фазы развития. Бывает, что спад физиологических показателей может произойти уже к 30–35 годам, а относительная «молодость» может наблюдаться и в 80–90 лет [14]. В пожилом возрасте индивидуальные различия темпов старения особенно велики. У людей при полной потере естественных зубов изменяется топография прикрепления жевательных и мимических мышц к костям черепа, изменяется их воздействие на движения нижней челюсти, функцию височно-нижнечелюстного сустава, мимику [6].

Многие специалисты считают, что постарение населения, которое характеризует начало нового этапа развития демографических отношений, вызывает серьезные демографические, экономические, общественные, социопсихологические, культурные и медицинские последствия [8]. Следует отметить, что демографическая ситуация в Санкт-Петербурге в контексте рассматриваемого вопроса отличается ещё более выраженными демографическими диспропорциями, что обусловлено конкретными историческими событиями недавнего прошлого и неблагоприятной экологической средой региона в настоящем [8, 20]. Соответственно демографическим изменениям, возрастает доля пожилых пациентов стоматологических клиник, наполняя гериатрическим содержанием профессиональную деятельность врачей-стоматологов [7–9, 17].

Многочисленные работы по геронтостоматологии объективно продемонстрировали значительную распространенность основных стоматологических заболеваний среди людей старших возрастных групп, а также высокую нуждаемость людей пожилого и старческого возраста в терапевтической, хирургической, ортопедической и ортодонтической помощи [3, 5, 7, 10, 17, 19]. По данным различных авторов, около половины из числа людей старше 80 лет не имеют в полости рта ни одного собственного зуба, что объясняется значительной распространенностью поражений тканей пародонта в этой возрастной группе [16]. По данным В. Ф. Дмитриевой (2006), среди обследо-

ванных пожилых женщин полная утрата зубов на обеих челюстях встречалась в 28 % случаев, среди старых женщин — в 76 %, в 92 % случаев — у осмотренных ею долгожителей. Также закономерно изменялось и среднее число сохранившихся зубов в группе пожилых женщин — 10, старых — 6, долгожителей — 2 зуба [8].

Явления старения органов и тканей жевательного аппарата, в том числе пародонта, является генетически детерминированным процессом. В то же время, важным фактором риска возникновения заболеваний пародонта в позднем возрастном периоде у женщин является постменопаузальный остеопороз [5, 8]. По мнению авторов, темпы старения организма коррелируют с темпами и выраженностью поражений как тканей пародонта, так и других органов и тканей жевательного аппарата, что требует дифференцированного подхода к разработке лечебно-профилактических программ и комплексности подхода в лечении этих пациентов с привлечением интернов для коррекции общесоматических заболеваний [2, 20].

В то же время, установлено, что на стоматологическом приеме каждый десятый мужчина и каждая вторая женщина 50 лет и старше предъявляют жалобы кардиального характера, а в группе лиц старше 75 лет все пациенты указывают на наличие у них установленной ИБС. Однако среди пожилых и старых людей только 22 % не получали ни одного лекарственного средства за день, в то время как 39 % принимали три препарата и более ежедневно. Чаще других, люди старших возрастных групп использовали нейропсихотропные, гипотензивные, кардиальные, анальгетические и мочегонные средства [8]. Фармакотерапия данной категории пациентов, по мнению этого автора, является постоянным врачебным экспериментом, когда даже небольшие интоксикационные воздействия медикаментозных препаратов могут привести к трагическим последствиям. Это обусловлено тем, что стоматологическое вмешательство способно изменить психофизиологическое состояние пациента, тем более пациента пожилого и старческого возраста. Это возможно в результате психоэмоционального стресса в связи с предстоящим стоматологическим лечением, горизонтального (особенно длительного) положения пациента в кресле, манипуляции в полости рта, являющейся мощнейшей рефлексогенной зоной с реальной возможностью передачи рефлекса на коронарные сосуды в условиях психогенной тахикардии, а также нерациональное ис-

пользование местных анестетиков с высокой концентрацией вазопрессора и т. п. [8].

Прогнозирование развития неотложных состояний в стоматологическом кабинете требует от врача-стоматолога не только хорошего знания анамнеза пациента, но и особенностей клинической картины осложнений, обусловленных возрастными изменениями [3]. Не менее важным в геронтостоматологии является лечение заболеваний органов и тканей жевательного аппарата с учетом их возрастных особенностей, а также психосоматического состояния пациента. Этим вопросам были посвящены многочисленные научные исследования в области геронтостоматологии. В настоящее время достаточно хорошо изучены вопросы лечения у лиц пожилого и старческого возраста гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [15, 23], хронического генерализованного пародонтита [5, 16], пульпитов [1], заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ [13, 19], частичной вторичной адентии [4], травм челюстно-лицевой области [7, 18], заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц [11, 17].

Люди старших возрастных групп, в связи с улучшением их благосостояния в последние годы, стали чаще обращаться не только в муниципальные и ведомственные, но и коммерческие амбулаторные стоматологические лечебно-профилактические учреждения. В то же время, до сих пор сохраняются сложности стоматологической реабилитации людей пожилого и старческого возраста с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, у которых основные заболевания органов и тканей жевательного аппарата весьма широко распространены и плохо поддаются лечению, несмотря на внедрение в амбулаторно-поликлинические учреждения современной диагностической и лечебной аппаратуры, что обусловлено, главным образом, коморбидной психосоматической патологией. Этот вопрос требует дальнейшего обсуждения.

## Литература

1. Адашкина Н. Ю. Возрастные особенности эпидемиологии и клиники пульпита и эффективность его лечения с помощью импульсных лазеров: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2005.
2. Арьева Г. Т., Арьев А. Л. Геронтостоматология — объективная реальность // Клини. геронтол. 2008. № 14. С. 3–8.
3. Богдасьева Н. И. Особенности оказания стоматологической помощи пожилым пациентам с учетом их медико-социального и психического статуса в условиях Новгородской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.

4. Ботабаев Б. К. Комплексная реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2010.
5. Боярова С. К. Особенности течения и совершенствование метода лечения хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2006.
6. Гайворонский И. В., Иорданишвили А. К., Гайворонская М. Г. и др. Морфометрическая оценка костных анатомических образований граничащих с височно-нижнечелюстным суставом // В сб.: XV Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». СПб., 2010. С. 89–90.
7. Гук В. А. Особенности клинического течения и лечения переломов нижней челюсти у пациентов пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук: СПб., 2011.
8. Дмитриева В. Ф. Пациенты старших возрастных групп на приеме у стоматолога // В кн.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 26–29.
9. Иорданишвили А. К. Стоматологии — сложная проблема геронтостоматологии // В кн.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 39–41.
10. Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Рыжак Г. А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011.
11. Иорданишвили А. К., Самсонов В. В., Сериков А. А., Солдатова Л. Н. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторно-поликлинических учреждениях. СПб.: Нордмедиздат, 2012.
12. Комаров Ф. И., Анисимов В. Н., Лихницкая И. И. Геронтология и гериатрия в России: состояние и перспективы // Клини. геронтол. 1996. № 4. С. 3–8.
13. Копыл О. А. Состояние слизистой оболочки полости рта в зависимости от возраста и соматического статуса: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2012.
14. Коротких Н. Г., Картавцева Н. Г., Аникеев Ю. М. Особенности ведения стоматологических больных в пожилом и старческом возрасте // В кн.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 19–21.
15. Серебрякова И. В., Малинин В. В. Применение пептидного тимоиметика вилона у больных пожилого и старческого возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // В кн.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 78–80.
16. Солдатов С. В. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.
17. Солдатова Л. Н. Возрастные особенности патологии височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц и их лечение: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.
18. Соловьев М. М., Фролов Н. А. Особенности клиники, диагностики, лечения и некоторые судебно-медицинские аспекты переломов нижней челюсти у лиц пожилого и старческого возраста // В кн.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 85–87.
19. Ткаченко Т. Б. Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта и губ: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009.
20. Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Геронтологические аспекты действия пептидов // В кн.: Геронтологические проблемы в стоматологии. В/Новгород, 2006. С. 15–19.
21. Хавинсон В. Х. Предисловие // В кн.: Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Рыжак Г. А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011. С. 5–6.
22. Цимбалитов А. В., Лопушанская Т. А., Худогова Е. Я. Комплексный подход к лечению больных с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов // В сб.: I Междунар. симпозиум «Клиническая постурология, поза и прикус». СПб., 2004. С. 26–29.
23. Яременко А. И. Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп (клинико-экспертное исследование): Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2007.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 540–543

V. V. Samsonov<sup>1</sup>, A. K. Iordanishvili<sup>2</sup>, L. N. Soldatova<sup>1</sup>, V. V. Lobeyko<sup>3</sup>, G. A. Ryzhak<sup>1</sup>

## GERONTOSTOMATOLOGY'S TOPICAL ISSUES IN RUSSIA AT THE PRESENT STAGE

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Peterburg 197110; e-mail: galina@gerontology.ru; <sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; <sup>3</sup> Dental clinic «MedStom», 1/1 ul. Centralnaya, Leningradskaya obl., Sertolovo 188650

Gerontostomatology is one of the most important interdisciplinary sections of the medicine, studying mechanisms of aging of the chewing device of a person, and also carrying-out search of decisions in treatment of stomatologic diseases in persons of the senior age groups, at the same time increasing quality of their life. The article covers actual problems of modern gerontostomatology in Russia.

**Key words:** gerontology, geriatrics, gerontostomatology, chewing device, pulp, periodont, mucous membrane of an oral cavity, temporomandibular joint

*О. Н. Сапронова*

## СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПОЛЬЗУЮЩИХСЯ СЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ РАЗНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8; e-mail: sapronova\_olga@mail.ru

**Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный состоянию слизистой оболочки ротовой полости у пациентов пожилого и старческого возраста, пользующихся съёмными зубными протезами разных конструкций.**

**Ключевые слова:** *слизистая оболочка полости рта, пожилой возраст, съёмные зубные протезы*

В последние годы люди пожилого и старческого возраста представляют собой наиболее быстро растущую группу населения России. Уже в начале XXI в. отечественные специалисты прогнозировали, что если сохранится тенденция низкой рождаемости, то пожилые люди вскоре составят  $\frac{1}{3}$  всего населения страны [14].

По мнению экспертов ООН, к 2025 г. численность пожилых людей в мире возрастет почти в 2 раза по сравнению с 2000 г. и составит 1 100 млн человек. Есть основания ожидать, что в ближайшие годы демографические тенденции могут оказать существенное влияние на экономику, социальную сферу и даже безопасность Российской Федерации [8, 9, 20]. Все это, в свою очередь, делает крайне актуальной проблему нормального жизнеобеспечения людей пожилого и старческого возраста путем совершенствования всех видов медицинской, и в том числе стоматологической, помощи пациентам старших возрастных групп [2, 4, 5, 7, 31, 33].

Особое значение в структуре геронтостоматологии приобретает патология слизистой оболочки полости рта (СОПР). При исследовании СОПР у пожилых и старых людей выявляется целый ряд характерных особенностей [6, 32]. СОПР у пожилых людей обычно бледная, нередко с цианотичным оттенком; особенно выражены эти изменения при отсутствии зубов. В этих случаях СОПР приобретает серовато-белый цвет, становится менее подвижной [6].

При этом не всегда проводится четкая грань между возрастными и патологическими изменениями, частота которых с возрастом увеличивается. Так, атрофия нитевидных сосочков языка, которую некоторые авторы считают одним из признаков «старческого» языка, встречается действительно чаще в данной возрастной группе больных, хотя не является специфическим признаком патологии старческого возраста. Ороговение — обычное явление, свойственное отдельным участкам СОПР. В старости оно приобретает патологические признаки, характеризующие кератоз [29].

Из заболеваний СОПР наибольшее значение имеют красный плоский лишай, глоссалгия, ксеростомия, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, кандидозные поражения и лейкоплакия. Случаи трофических и декубитальных язв, заед наблюдаются, как правило, лишь в старческом возрасте [11].

И. А. Быкова и др. (1999) провели цитологическое исследование отпечатков с разных участков СОПР у лиц пожилого и старческого возраста. На цитограммах пожилых и старых людей выше доля безъядерных клеток в последней стадии дифференциации по сравнению с лицами молодого возраста [10].

В общем числе пациентов, впервые обратившихся к врачу по поводу этой патологии, доля больных парестезией составляет свыше 35%. Указанное страдание наблюдается, в основном, у людей пожилого возраста, которые имеют большое количество фоновых заболеваний. Особенности физиологии стареющего организма определяют необходимость особого подхода к проведению фармакотерапевтических мер с применением минимального количества медикаментов. Целесообразным является поиск средств, обладающих многофакторным воздействием [18], минимизирующим ко-

личество назначаемых препаратов и вызывающих минимальные побочные эффекты. При фармако-терапии у лиц пожилого возраста необходимо поддерживать и стимулировать процессы компенсации и адаптации [17].

Сложность диагностики болезней СОПР у людей старше 60 лет вызвана сочетанием общих факторов (возрастное снижение иммунологических свойств слизистой оболочки, наложение «букета» болезней и хронической интоксикации, побочное действие медикаментозных препаратов, психологические особенности пожилых), которые затрудняют санацию и протезирование, требуют комплекса реабилитационных мер [19].

Большая протяженность дефектов зубных рядов является показанием к изготовлению съемных зубных протезов, которые требуют здорового состояния СОПР. Возрастное снижение регенераторной активности СОПР, наличие ее изменений и заболеваний, ухудшение микроциркуляции и нервной трофики, соматические болезни затрудняют санацию и протезирование данного контингента населения при значительной потребности в стоматологической помощи. В свою очередь, зубные протезы являются травмирующим фактором, способствующим развитию патологических процессов в СОПР. Съемные зубные протезы являются комбинированными раздражителями, оказывающими на слизистую оболочку протезного ложа и ее нервно-рецепторный аппарат механическое, химико-токсическое, сенсibiliзирующее и термоизолирующее влияние, сила и характер которого зависят от физико-химических свойств базисов, конструктивных особенностей, качества изготовления и сроков пользования протезами [25].

Протетические стоматиты чаще возникают у женщин, особенно старше 50 лет, в связи со снижением защитно-барьерной функции эпителия в области твердого неба, реже — альвеолярного отростка верхней челюсти и очень редко — альвеолярной части нижней челюсти. При этом у одного и того же больного месторасположение, интенсивность и площадь воспалительных явлений могут меняться [13].

Исследования последних лет показали, что проблема взаимоотношения зубного протеза и протезного ложа не потеряла своей актуальности в современных условиях. По данным Х. К. Тиграняна (2008), у 65 % больных, пользующихся частичными и полными съемными протезами с базисом из полиметилметакрилата развиваются воспалительные явления слизистой оболочки протезного ложа.

При этом у 52,4 % пациентов были обнаружены выраженные проявления стоматита травматической, а у 12,6 % — аллергической этиологии [24].

Причинами очагового воспаления слизистой оболочки протезного ложа являются плохая фиксация и балансирование протезов, шероховатость, пористость, неточное соответствие базиса рельефу протезного ложа вследствие усадки и уменьшения на 0,02–0,5 % пластмассы при полимеризации, что способствует механическому раздражению, а также неравномерному давлению протеза на опорные ткани во время жевания [15].

Воспалительным явлениям слизистой оболочки протезного ложа способствует плохое гигиеническое состояние, загрязнение поверхности протезов из акриловой пластмассы микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, что снижает местный иммунитет. Данное обстоятельство создает своеобразный очаг токсикоинфекции, который может быть причиной патологических изменений местного и общего характера в организме пациента [16].

Существенное значение для оценки качества имеющихся зубных протезов представляют собой данные о сроках пользования ими. К сожалению, значительная часть пожилых и старых людей пользуются некачественными съемными зубными протезами, причем в сроки, превышающие в среднем в 5 раз время пользования годными зубными протезами аналогичных конструкций [22].

Несмотря на длительную историю лечения потери зубов съемными пластиночными протезами, вопрос о сроке их эксплуатации остается открытым и дискуссионным. Одни ученые рекомендуют пользоваться такими конструкциями в течение 5 лет [26], другие считают целесообразным проводить замену протезов чаще — каждые 3–4 года [1]. Е. А. Языкова и Л. Н. Туликова (2011) считают, что уже при сроке пользования 3 года все съемные конструкции зубных протезов (100 %) не отвечают клинико-техническим требованиям и подлежат замене. Таким образом, по мнению авторов, максимальный срок пользования съемными пластиночными конструкциями из акриловых пластмасс не должен превышать трех лет [30].

Специальное изучение данного вопроса А. В. Алимским (2004, 2005) показало, что средний срок пользования годными полными съемными зубными протезами составляет в среднем 5,3 года. Негодными зубными протезами, нуждающимися в замене, обследованные пациенты пользовались в среднем 12,5 года. При этом автор дифференци-

ровал показатели сроков пользования негодными зубными протезами, при которых нуждался в замене один из полных съемных зубных протезов либо оба полных съемных зубных протеза. Результаты исследования показали, что в среднем сроки пользования одним негодным полным съемным зубным протезом составляют 9,9 года. Средние сроки пользования негодными полными съемными зубными протезами одновременно на обеих челюстях составили 14,1 года [3, 4].

Е. В. Рошковский (2008) приводит следующие данные о пожилых людях, пользующихся негодными зубными протезами: в 50–59 лет таковых выявлено 7,7%; в 60–69 лет — 11,9%; в 70–79 лет — 37,5%; в 80–89 лет — 29,3% и в 90 лет и старше — 13,5% (в среднем, по данным автора, негодными зубными протезами пользуются 22,0% пациентов старших возрастных групп). Годные зубные протезы выявлены у 19,2% обследованных 50–59 лет; у 23,8% — 60–69 лет; у 19,4% — 70–79 лет; у 16,2% — 80–89 лет и у 41,9% долгожителей 90 лет и старше (в среднем 24,2%). Остальные обследованные (50,7%) вообще не имеют протезов. Средние сроки пользования негодными мостовидными зубными протезами составляют  $5,7 \pm 0,3$  года, частичными съемными —  $9,3 \pm 0,4$  года, полными съемными —  $8,8 \pm 0,3$  года. Годными зубными протезами тех же конструкций обследованные пользуются, соответственно,  $3,9 \pm 0,2$ ;  $2,1 \pm 0,1$  и  $1,7 \pm 0,1$  года [22].

Под влиянием съемных пластиночных протезов в сроки от 2 до 8 лет происходит утолщение эпителиального пласта и истончение собственной пластинки слизистой оболочки. Клетки базального слоя становятся низкопризматическими. Постепенно истончаются и исчезают зернистый и роговой слои. Наблюдается выраженная картина акантоза. Эпителиальные выросты весьма разнообразны по форме и величине. В эпителии обнаруживаются лимфоциты. В соединительной ткани увеличивается количество клеточных элементов фибробластического ряда, но межклеточное вещество преобладает над клетками. Увеличивается количество инфильтратов из плазматических клеток и гистиоцитов, выявляются их периваскулярные скопления. С увеличением сроков пользования протезами (5–8 лет) количество очаговых инфильтратов из лимфоцитов и плазматических клеток возрастает. Инфильтраты встречаются не только вдоль сосудов, но и в других участках соединительного слоя. Эластические волокна соединительной

ткани и кровеносных сосудов слизистой оболочки протезного ложа становятся толще, грубее, некоторые из них теряют свою непрерывность. В сосудах мышечного типа внутренняя эластическая мембрана гипертрофируется. В средней оболочке сосудов число эластических элементов становится меньше, а в адвентиции больше. С коллагеновыми волокнами соединительной ткани происходит фрагментация, мукоидное набухание, гиалиноз, склероз, фибриноидная дистрофия [12].

В сроки пользования съемными протезами 10 лет и более морфологические изменения слизистой оболочки протезного ложа нарастают и характеризуются разным сочетанием атрофических и гиперпластических процессов. Эпителиальный пласт неравномерно утолщается, роговой и зернистый слои исчезают. Наблюдаются выраженные дистрофические изменения клеток поверхностного слоя (дискератоз, паракератоз), который нередко отторгается. В этих случаях эпителий протезного ложа представляет собой узкую полоску разрыхленных базальных и шиповатых клеток, инфильтрированных лимфоцитами. В некоторых ситуациях отмечается обнажение соединительнотканых сосочков, наряду с их гипертрофией и папилломатозом. На всех участках слизистой оболочки протезного ложа проявляется картина хронического воспаления. Размеры шиповатых клеток увеличиваются, а их межклеточные пространства уменьшаются, повсеместно выражены явления акантоза. Эпителиальные выросты достигают большого размера и разнообразной формы. В слое шиповатых клеток встречаются эпителиальные жемчужины разной степени зрелости. Соединительная ткань инфильтрирована плазматическими клетками и гистиоцитами. Количество коллагеновых волокон в соединительнотканной основе с возрастанием сроков пользования протезами увеличивается, они истончаются, фрагментируются, нередко гиалинизируются, пучки их располагаются хаотично даже в сосочках собственного слоя. Эластические волокна, как правило, утолщаются и фрагментируются. В кровеносных сосудах мышечного типа отмечается эластоз. В средней оболочке сосудов число эластических волокон становится меньше, а в адвентиции — больше [12].

Есть основания считать, что основной причиной протетических стоматитов является адсорбция поверхности протезов из акрилатов частиц пищевых продуктов, лекарственных веществ, микрофлоры полости рта и их токсинов, вследствие чего с течением времени зубные протезы приобретают

антигенные свойства и требуют замены. Так, цитологическое исследование методом люминесцентной микроскопии отпечатков слизистой оболочки протезного ложа после полного съемного зубного протезирования, проведенное Б. П. Марковым и др. (1999), показало повышенную десквамацию эпителиальных клеток ( $15,5 \pm 1,24 \dots 20,8 \pm 1,89$  клетки в поле зрения), увеличение количества незрелых клеток и бактериальные включения в отмирающих клетках, средней площади клетки с  $0,006 \pm 0,0001$  до  $0,022 \pm 0,0006$  мм<sup>2</sup>, общего периметра клеток с  $80,56 \pm 6,46$  до  $95,25 \pm 6,46$  мкм, среднего диаметра клетки с  $13,34 \pm 1,18$  до  $16,71 \pm 1,59$  мкм в ближайшие сроки после протезирования. Это происходит из-за раздражающего действия ортопедической конструкции на опорные ткани протезного ложа, пролиферативных процессов и воспалительной реакции слизистой оболочки с последующим улучшением цитологической картины в отдаленные сроки вследствие адаптационной клеточной реакции, направленной на компенсацию развивающихся сдвигов [21].

Проведенное микробиологическое исследование выявило наличие большого количества патологической бактериальной микрофлоры на поверхностях протезов-обтураторов из акриловой пластмассы, чем в послеоперационных полостях [34]. После исследования гемодинамики слизистой оболочки неба у лиц старше 65 лет с полными и частичными пластиночными протезами установлено [28], что у них достоверно снижен капиллярный кровоток. Непосредственно после выведения протеза из полости рта показатель микроциркуляции (ПМ) находится в диапазоне 8,7–10,9 перф. ед., что свидетельствует о значительном нарушении трофики слизистой оболочки протезного ложа. Через 2 ч после снятия протеза наблюдают тенденцию к увеличению этого показателя, что указывает на повышение кровенаполнения сосудов слизистой оболочки неба.

Таким образом, комплекс морфофункциональных изменений СОПР у лиц пожилого и старческого возраста свидетельствует о ее низкой реактивности, слабой компенсаторной способности. В таких условиях любое продолжительное механическое воздействие (например, съемных ортопедических конструкций) на слизистую оболочку может привести к появлению симптомов непереносимости протезов [28].

Ротовая полость является идеальным местом для роста и размножения бактерий, этому способствуют оптимальная температура, влажность, рН

и постоянное поступление питательных веществ. При адекватности механизмов резистентности количество бактерий в ротовой полости контролируется и создается весьма хрупкое равновесие между патогенными, условно-патогенными и полезными микроорганизмами [23]. Существенным условием усиления микробной колонизации и развития инвазии в тканях является способность бактерий и грибов прилипать к поверхности зубов, слизистой оболочке и имеющимся протезам, то есть микробная адгезия.

Материал, используемый для изготовления зубных протезов, вступает в сложное взаимодействие с тканями протезного ложа и может оказать неблагоприятное воздействие на состояние полости рта, связанное, в частности, с биопленкой на поверхности протеза [27]. Применение съемных зубных протезов с базами из материала на основе полиуретана обеспечивает значительно более низкий уровень колонизации агрессивными видами бактерий и грибами рода *Candida*, по сравнению с протезами с акриловыми базами, и является профилактикой осложнений воспалительного характера.

Таким образом, состояние ротовой полости у пациентов пожилого и старческого возраста, пользующихся съемными зубными протезами, зависит от множества факторов, требующих дальнейшего уточнения и систематизации, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность ортопедического лечения пациентов с частичной и полной потерей зубов.

## Литература

1. Аболмасов Н. Н. Функциональная биосистема жевательного процесса и реабилитация пациентов с патологией пародонта, осложненной дефектами зубных рядов // Клиническая стоматология. 2005. № 2. С. 59–61.
2. Алимский А. В., Вусатый В. С. Особенности обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в учреждениях социальной защиты населения Москвы и Московской области // Стоматология. 2006. Т. 85. № 1. С. 74–77.
3. Алимский А. В., Артемьева О. В., Васильчиков В. Н. Стоматологическая помощь населению пожилого возраста: Рук. по геронтологии. М., 2005. С. 681–699.
4. Алимский А. В., Вусатый В. С., Прикул В. Ф. Возрастные изменения зубочелюстной системы // Рос. стоматол. журн. 2004. № 4. С. 26–29.
5. Апресян Г. Н. Нуждаемость в ортопедической стоматологической помощи населения пожилого и старческого возраста и особенности ее оказания в условиях бесплатного (льготного) зубного протезирования: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.
6. Архипов В. Д., Кириллова В. П., Трунин Д. А. и др. Гериатрическая стоматология // Практическая гериатрия: Рук. для врачей / Под ред. Г. П. Котельникова, О. Г. Яковлева. Самара, 1995. С. 562–596.

7. Безруков В. М., Алимский А. В., Апресян Г. Н. Совершенствование организации ортопедической стоматологической помощи населению пожилого и старческого возраста: Пособие для врачей. М., 2003.
8. Борисенко Л. Г. Анализ обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в Республике Беларусь // Мед. журн. (Минск). 2006. № 4. С. 32–34.
9. Борисенко Л. Г. Оценка эффективности программы стоматологической помощи пожилым населению Беларуси // Мед. журн. (Минск). 2007. № 2. С. 20–22.
10. Быкова И. А., Агаджанян А. А., Серова Л. Д. Результаты цитологического исследования отпечатков со слизистой полости рта у лиц пожилого возраста // Клини. лаб. диагностика. 1999. № 2. С. 20–22.
11. Виллерсхаузен-Цёненхен Б., Глейсснер С. Заболевания пародонта у пожилых пациентов // Клини. стоматология. 2000. № 2. С. 56–63.
12. Гаврилов Е. И. Протез и протезное ложе. М.: Медицина, 1979.
13. Галонский В. Г., Радкевич А. А. Реакция слизистой оболочки опорных тканей протезного ложа на воздействие съемных зубных протезов // Сиб. мед. журн. 2009. Т. 85. № 2. С. 18–22.
14. Гундаров И. А. Демографическая катастрофа в России: причины, механизм, пути преодоления. М., 2001.
15. Диканова М. В., Лебедево И. Ю., Гветадзе Р. Ш. Сравнительный анализ влияния базисных акриловых пластмасс на организм пациентов // В сб.: Материалы XII и XIII Всерос. науч.-практич. конф. и труды IX Съезда Стоматол. ассоц. России. М., 2004. С. 542–544.
16. Жолудев С. Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика явлений непереносимости акриловых зубных протезов: Автореф. дис. докт. мед. наук. Екатеринбург, 1998.
17. Кулик И. В., Миргородская Л. В., Мороз Б. Т. Повышение резистентности организма у лиц с парестезией слизистой оболочки рта путем коррекции неспецифических адаптационных реакций // В сб.: Новые технологии в стоматологии: XIII Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2008. С. 56.
18. Лазебник Л. Б., Дроздов В. П. Генез полиморбидности // Клини. геронтол. 2001. № 1–2. С. 3–6.
19. Люлякина Е. Г., Чижов Ю. В. Заболевания полости рта у лиц пожилого и старческого возраста // Клини. геронтол. 2011. № 1–2. С. 35–39.
20. Малыхин Ф. Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы) // Качественная клин. практика. 2011. № 1. С. 11–18.
21. Марков Б. П., Чистохвалов В. В., Кабанов В. Ю. Цитологическая характеристика слизистой оболочки протезного ложа у больных с полным отсутствием зубов, пользующихся пластиночными протезами с фарфоровыми зубами // Пробл. стоматол. и нейростоматол. 1999. № 3. С. 14–15.
22. Рошковский Е. В. Изучение нуждаемости в ортопедической стоматологической помощи лиц пожилого и старческого возраста, а также долгожителей и особенности ее оказания в геронтологических стационарах: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.
23. Савкина Н. И., Арутюнов С. Д., Царев В. Н. и др. Сравнительная оценка адгезивной способности микроорганизмов к базисным пластмассам // В сб.: Материалы V Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2000. С. 114.
24. Тигранян Х. Р. Клинико-цитологическая характеристика слизистой оболочки протезного ложа под базисами съемных протезов из полиметилметакрилата и нейлона: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.
25. Трезубов В. Н., Щербаков А. С., Мишнев Л. М., Фадеев Р. А. Ортопедическая стоматология (факультетский курс): Учеб. для студентов мед. вузов. СПб.: Фолиант, 2010.
26. Трезубов В. Н., Арутюнов С. Д., Мишнев Л. М. и др. Стоматология: Учеб. для системы послевуз. проф. образования врачей-стоматологов. М.: Мед. книга, 2003.
27. Царев В. Н., Ушаков Р. В. Клиническая микробиология // Одонтогенные воспалительные заболевания / Под ред. Т. Г. Робустовой. М.: Медицина, 2006. С. 112–138.
28. Цимбалистов А. В., Михайлова Е. С., Пихур О. Л., Гончаренко Е. Т. Особенности стоматологического и соматического статуса пациентов пожилого возраста // Вестн. СПбГУ. Сер. 11. 2006. № 4. С. 113–124.
29. Юшманова Т. Н., Давыдова Н. Г., Скрипова Н. В., Драчев С. Н. Особенности стоматологического статуса и лечение заболеваний полости рта у лиц пожилого возраста // Экология человека. 2007. № 9. С. 12–18.
30. Языкова Е. А., Тупилова Л. Н. Оценка качества съемных пластиночных протезов // Медицина в Кузбассе. 2011. № 3. С. 57–60.
31. Locker D. Self-esteem and socioeconomic disparities in self-perceived oral health // J. Publ. Hlth Dent. 2009. Vol. 69. № 1. P. 1–8.
32. MacEntee M. I., Glick N., Stolar E. Age, gender, dentures and oral mucosal disorders // Oral Dis. 1998. Vol. 4. № 1. P. 32–36.
33. Teofilo L. T., Leles C. R. Patients' self-perceived impacts and prosthodontic needs at the time and after tooth loss // Braz. Dent. J. 2007. Vol. 18. № 2. P. 91–96.
34. Wieckiewicz W., Byczynska B., Panek H. et al. Study on the occurrence of microorganisms on the post-surgical maxillary prostheses with obturators and in the post-surgical cavities of maxilla // Bull. Group. Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol. 2003. Vol. 45. № 1. P. 29–33.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 544–548

О. Н. Сапронова

**A CONDITION OF A MUCOUS MEMBRANE OF AN ORAL CAVITY IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE, USING DENTURES OF VARIOUS DESIGNS**

St. Petersburg State Medical Pavlov University, 6/8 ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022;

e-mail: sapronova\_olga@mail.ru

This article presents the review of literature devoted to a condition of a mucous membrane of an oral cavity in patients of elderly and senile age, using dentures of various designs.

**Key words:** mucous membrane of an oral cavity, elderly age, dentures

В. В. Никитенко<sup>1</sup>, А. К. Иорданишвили<sup>2</sup>, Г. А. Рыжак<sup>3</sup>

## ОДОНТОГЕННЫЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫЕ СИНУСИТЫ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

<sup>1</sup> 442-й Окружной военный клинический госпиталь, 191015 Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63; e-mail: vladimirpiter@mail.ru; <sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 198302 Санкт-Петербург, ул. Марш. Казакова, 14, корп. 3; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

**В работе на основании детального анализа клинической картины одонтогенного верхнечелюстного синусита выявлены особенности его течения у людей пожилого и старческого возраста. Показаны причины возникновения одонтогенного воспаления верхнечелюстных пазух, особенности клинического течения воспаления верхнечелюстной пазухи у людей старших возрастных групп, в том числе при наличии ороантрального сообщения.**

**Ключевые слова:** *верхнечелюстной синусит, верхнечелюстная пазуха, гайморит, одонтогенный воспалительный процесс, возрастные особенности, особенности клинического течения, геронтостоматология*

Одной из актуальных проблем современной стоматологии и оториноларингологии является патология верхнечелюстного синуса [1, 6]. Только в США ежегодно отмечается 20 млн случаев острого бактериального риносинусита, который в целом наносит огромный финансовый урон обществу [6]. Воспалительные заболевания верхнечелюстных пазух устойчиво занимают высокий удельный вес среди всех заболеваний ЛОР-органов, а в общей структуре стационарных больных находятся на первом месте, составляя до 30–45 % всех больных, госпитализированных в ЛОР-стационары [3, 6].

Особое место в структуре синуситов занимает его одонтогенная форма, на долю которой приходится 13–40 % случаев [7]. Несмотря на появление новых лекарственных препаратов, диагностической и лечебной аппаратуры, частота одонтогенных верхнечелюстных синуситов среди воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области увеличилась от 4 до 4,2 % в 70-х гг. до 8,7 % в начале XXI в. [1]. При этом большинство стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и оториноларингологов отмечают устойчивую тенденцию к рецидивированию воспалительного процесса в верхнечелюстных

пазухах и переходу экссудативных форм в хронические гнойные и полипозные процессы [1, 6, 7].

Современные хирургические тенденции направлены на оптимизацию минимально-инвазивных вмешательств, а также на оптимизацию послеоперационного периода [3, 6, 7]. Вместе с этим, практически отсутствуют исследования, посвященные изучению клинических особенностей течения верхнечелюстных синуситов у людей старших возрастных групп, что весьма актуально в настоящее время в связи с постарением населения и увеличением доли людей пожилого и старческого возраста в общей структуре пациентов амбулаторно-поликлинических лечебно-профилактических учреждений и специализированных клиник многопрофильных стационаров.

Цель настоящей работы состояла в изучении особенностей клинического течения одонтогенного верхнечелюстного синусита (ОВЧС) у больных пожилого и старческого возраста.

### Материалы и методы

Изучали клинические особенности течения ОВЧС у 61 пациента 65–82 лет, которые находились на стационарном лечении за 15 лет в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии 442-го Окружного военного клинического госпиталя ЗапВО. Все больные были разделены на две группы: пожилого (49 человек, 37 мужчин и 12 женщин) и старческого возраста (12 человек, 8 мужчин и 4 женщины).

При первичном обследовании выявляли основные жалобы больных: на периодическую или постоянную заложенность носа, выделения из носа, чувство тяжести в подглазничной области, головную боль, усиливающуюся при наклонах головы, слезотечение, а также время появления жалоб и их динамику, общую длительность лечения (обо-

стрение хронического заболевания). Уточняли анамнез заболевания, аллергологический анамнез. Обязательно проводили оценку общего состояния организма, выполняли стоматологическое обследование полости рта, оториноларингологическое обследование (переднюю риноскопию). При необходимости пациентов консультировали у оториноларинголога. Всем пациентам проводили рентгенографию околоносовых пазух в традиционных укладках и ортопантомографию; при необходимости последнюю дополняли прицельной рентгенографией, КТ или МРТ. При необходимости и по показаниям больным выполняли контрастную рентгенографию. За время нахождения на стационарном лечении все пациенты получали фармакотерапию (антибактериальные, противовоспалительные, десенсибилизирующие, общеукрепляющие препараты), по показаниям — хирургическое пособие (микромаксиллотомия, радикальная максиллотомия, пластика ороантрального сообщения). По завершении лечения анализировали клиническую картину заболевания, особенности его течения в зависимости от возрастной группы пациентов. При этом на основании результатов клинико-рентгенологического обследования и лечения оценивали причины возникновения или рецидивирования заболевания, состояние и тяжесть воспалительных изменений в верхнечелюстном синусе, объем и локализацию патологических изменений его слизистой оболочки, после чего анализировали выполненные лечебно-профилактические меры и их эффективность.

### Результаты и обсуждение

Следует отметить, что важным моментом диагностики ОВЧС было выявление причин возникновения указанной патологии. Это связано с тем, что распространение воспаления на слизистую оболочку верхнечелюстных пазух может происходить из полости носа через естественные соустья. Причиной ОВЧС были тесные топографо-анатомические взаимоотношения верхнечелюстной пазухи с зубами верхней челюсти, на уровне которых наличие хронических воспалительных очагов и явилось причиной возникновения и хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи.

Было установлено, что у всех людей пожилого и старческого возраста ОВЧС был первично хроническим. Из анамнеза людей старшей возрастной группы не удавалось выявить признаки остро-

го воспаления верхнечелюстной пазухи, которые предшествовали хроническому течению заболевания.

У людей старших возрастных групп отмечали высокую встречаемость «перфоративных» воспалительных процессов верхнечелюстных пазух (39% случаев), которые возникли во время операции удаления зуба (премоляра или моляра верхней челюсти). Следует подчеркнуть, что всем пациентам, которые поступили в стационар, в поликлинических условиях выполняли оперативное вмешательство по устранению образовавшегося ороантрального сообщения с использованием местных тканей. Однако у большинства пациентов пожилого и старческого возраста эти вмешательства заканчивались неудачей, что и требовало их госпитализации.

Изучение первичной медицинской документации и результаты клинического обследования пациентов разных возрастных групп с травматическим перфоративным верхнечелюстным синуситом показало, что у людей старших возрастных групп после местнопластического закрытия образовавшегося в ходе удаления зуба ороантрального сообщения часто в послеоперационном периоде происходит расхождение краев раны и рецидивирование ороантрального сообщения.

Как правило, операцию по закрытию перфорации верхнечелюстной пазухи врачи амбулаторно-поликлинического звена выполняют без углубленного изучения местного статуса, анамнеза заболевания и жизни пациента, а также без проведения рентгенологического исследования. Хотя давно доказано, что при верхнечелюстном синусите практически не наблюдается расхождений данных рентгенологического исследования и клинических данных.

Обследование таких пациентов в условиях стационара, с применением современных рентгенологических методов исследования показало, что все пациенты, у которых первично были выполнены местнопластические операции по закрытию образовавшегося при удалении зуба сообщения с верхнечелюстной пазухой, страдали разными хроническими формами ОВЧС. Исследование показало, что более 85% людей старших возрастных групп страдают разными формами риногенного или ОВЧС («латентный синусит»). Именно этим при выборе метода лечения пациента в поликлиническом звене должна определяться тактика ведения больных пожилого и старческого возраста с травматическим перфорационным синуситом.

У людей старших возрастных групп отмечено гипоэргическое течение одонтогенных воспалительных процессов в верхнечелюстных пазухах при их обострении. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев у людей старших возрастных групп причиной развития ОВЧС являются сочетанные периодонто-пародонтальные (рис. 1), реже пародонтальные, очаги хронической одонтогенной инфекции.

Важно подчеркнуть, что при периодонтальных и пародонтальных очагах одонтогенной инфекции при хронических верхнечелюстных синуситах происходит поражение преимущественно слизистой оболочки нижней и наружной стенки верхнечелюстной пазухи. При этом в воспалительный процесс сравнительно редко вовлекается слизистая оболочка внутренней стенки верхнечелюстной пазухи, а также обычно отсутствует выраженная на воспалительный процесс реакция слизистой оболочки верхней и задней стенки верхнечелюстной пазухи в связи с наличием у больных периапикальных и пародонтальных очагов одонтогенной инфекции.

Изучение компьютерных и магнитно-резонансных томограмм верхнечелюстных пазух людей различных возрастных групп, страдающих ОВЧС, позволило отметить, что у людей пожилого и старческого возраста анатомически имеют большие размеры верхнечелюстных пазух, что, очевидно, связано с возрастной атрофией костной ткани верхней челюсти, а также с утратой естественных зубов. При этом известно, что чаще одонтогенными и риногенными воспалительными процессами поражаются именно верхнечелюстные пазухи больших размеров [3, 6, 7]. Учитывая эту анатомическую особенность, также установлено, что у людей пожилого и старческого возраста чаще при эндодонтическом лечении бывает ятрогенный ОВЧС, возникновение которого обусловлено либо проталкиванием нутридных масс при лечении осложненных форм кариеса премоляров и моляров верхней челюсти [2, 4, 5], либо выведением в верхнечелюстную пазуху корневых пломбировочных материалов (рис. 2) при эндодонтических манипуляциях и при пломбировании каналов корней зубов верхней челюсти.

Исследование операционного материала — измененной слизистой оболочки верхнечелюстных пазух — у взрослых людей разных возрастных групп подтвердило существующее мнение, что хронический воспалительный процесс в верхнечелюстных пазухах при ОВЧС следует трактовать как факультативный предрак [6]. Поэтому при



Рис. 1. Фрагмент ортопантомограммы пациента М., 67 лет. Сочетанные периодонто-пародонтальные очаги инфекции у больного одонтогенным хроническим левосторонним верхнечелюстным синуситом

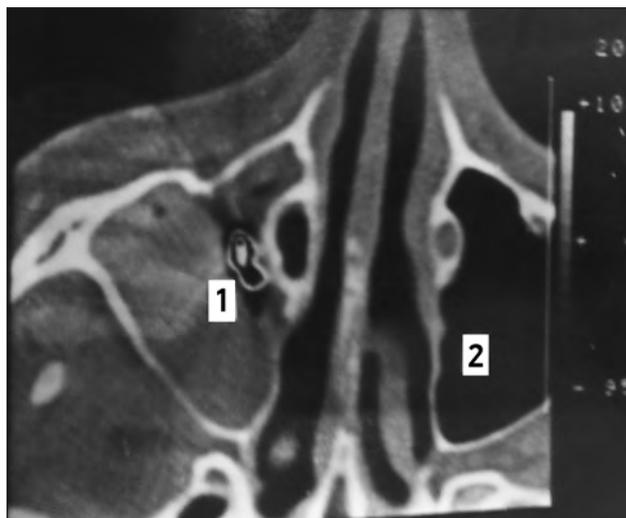


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Инородное тело правой верхнечелюстной пазухи (корневой пломбировочный материал «Фосфат-цемент») у женщины 67 лет: 1 — патологически измененная правая верхнечелюстная пазуха с наличием инородного тела; 2 — патологически неизмененная левая верхнечелюстная пазуха

диагностике и лечении воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух у людей пожилого и старческого возраста необходимо помнить об онкологической настороженности (рис. 3) и, учитывая наличие у них коморбидной патологии, исключительно по показаниям применять в комплексе лечебно-профилактических мер физиотерапевти-

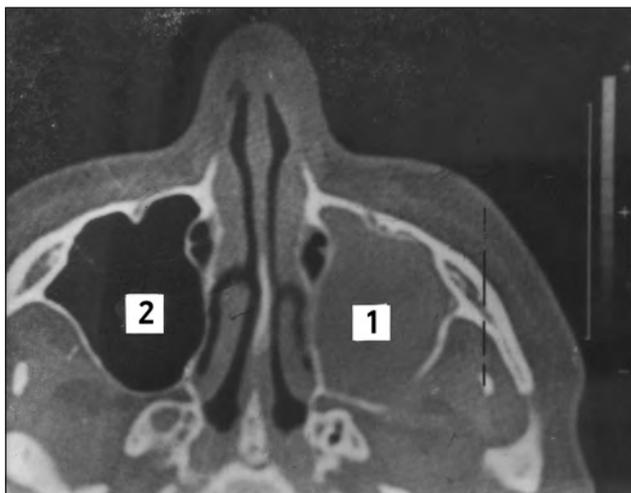


Рис. 3. Компьютерная томограмма верхнечелюстных пазух больного Е., 63 лет: 1 — рак левой верхнечелюстной пазухи; 2 — патологически неизмененная правая верхнечелюстная пазуха

ческие методы лечения. Онкологическая патология верхнечелюстных пазух является прерогативой людей старших возрастных групп.

### Заключение

Углубленный анализ данных, полученных при использовании клинико-рентгенологических методов исследования у людей старших возрастных групп, страдающих воспалительными процессами

верхнечелюстных пазух, позволил выявить особенности клинического течения этих заболеваний у людей пожилого и старческого возраста, которые необходимо учитывать при обследовании и лечении в амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждениях.

### Литература

1. Балин В. Н., Цвигайло Д. А. Особенности клинического течения одонтогенных синуситов при наличии оронтального сообщения // Реабилитация больных с различной стоматологической патологией. Рязань: РГМУ, 2001. С. 87–89.
2. Бритова А. А. Заболевания пародонта // В кн.: Клиническая стоматология: Рук. для врачей / Под ред. А. К. Иорданишвили. М.: Мед. книга, 2010. С. 345–354.
3. Гофман В. Р. Одонтогенные верхнечелюстные синуситы // В кн.: Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: Рук. для врачей / Под ред. А. К. Иорданишвили. СПб.: СпецЛит, 2007. С. 59–81.
4. Гук А. С., Рыжак Г. А., Адашкина Н. Ю. Возрастные особенности эпидемиологии и клиники различных форм пульпита и его лечение с использованием импульсных лазеров / Под ред. В. Х. Хавинсона. СПб.: Нордмедиздат, 2004.
5. Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Рыжак Г. А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011.
6. Киселев А. С., Дубасов А. И. О контроле верхнечелюстной пазухи после операции микромаксиллотомии // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002. № 4 (32). С. 33–34.
7. Мадай Д. Ю. Одонтогенный верхнечелюстной синусит // В кн.: Военная стоматология: Учеб. / Под ред. Г. И. Прокхватилова. СПб.: ВМедА-ЭЛБИ-СПб, 2008. С. 143–148.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 549–552

V. V. Nikitenko<sup>1</sup>, A. K. Iordanishvili<sup>2</sup>, G. A. Ryzhak<sup>3</sup>

#### ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS IN ELDERLY AND OLD AGE

<sup>1</sup> 442 Regional Military Clinical Hospital, 63 Suvorovsky pr., St. Petersburg 191015; e-mail: vladimirpiter@mail.ru; <sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western Medical University, 14/3 ul. Marsh. Kazakova, St. Petersburg 198302; <sup>3</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110

On the basis of a detailed analysis of the clinical picture of odontogenic maxillary sinusitis the peculiarities of its flow in elderly and senile patients are demonstrated. The causes of odontogenic inflammation of the maxillary sinuses, the clinical features of inflammation of the maxillary sinus in older age groups, including those with oroantral communication are shown.

**Key words:** maxillary sinus, maxillary sinus, sinusitis, odontogenic inflammation, age characteristics, clinical features, gerontostomatology

С. А. Парфёнов

## ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Городская поликлиника № 91, 199178 Санкт-Петербург, ул. Отважных, 8; e-mail: my-internet@yandex.ru

Статья посвящена актуальной в современной медицине проблеме терапии хронических форм верхушечного периодонтита у лиц пожилого возраста. Показано, что периодонтит по сегодняшний день остается основной причиной удаления зубов в пожилом возрасте. Кроме того, периодонтит способен привести к развитию таких серьезных осложнений, как периостит, флегмона, остеомиелит, что создаёт дополнительный научный интерес в изучении вышеуказанных осложнений на стыке двух специальностей — геронтологии и стоматологии. У пациентов старших возрастных групп длительно протекает процесс регенерации периодонта после инфекционных процессов; при этом при традиционном подходе к лечению воспалительного процесса в периодонте наблюдают частое отсутствие регресса очага периапикальной деструкции. На основании результатов исследования доказано, что пролонгированное антисептическое и иммуностимулирующее действие лечебной пасты «ПЭД», применяемой совместно с 5% линиментом Циклоферона, приводит к быстрому и выраженному снижению воспалительной активности в зоне поражения как при гранулирующей, так и при гранулематозной формах хронического периодонтита, и сопровождается достоверно большей долей достигнутых ремиссий.

**Ключевые слова:** хронический периодонтит, пожилой возраст, Циклоферон, эффективность лечения

Периодонтит — это воспаление периодонта, характеризующееся нарушением целостности связок, удерживающих зуб в альвеоле, кортикальной пластинки кости, окружающей зуб, и резорбции костной ткани от незначительных размеров до образования кист больших размеров [1–3, 5, 9, 13]. Тяжелые формы периодонтитов встречаются у 20–28% населения пожилого возраста, гингивиты и средние по тяжести формы заболевания периодонта присутствуют у большинства людей [7].

Поражение околоверхушечных тканей может быть вызвано инфекционным, токсическим, аллергическим или травматическим факторами. Нередко в развитии верхушечного периодонтита участвует одновременно несколько перечисленных агентов.

Воздействие инфекции на околоверхушечные ткани сопряжено с прогрессированием воспалительного процесса в пульпе и ее деструкцией. Если кариес и воспаление пульпы остаются без лечения, а микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности и распада пульпы попадают в периодонт через верхушечное отверстие канала корня зуба, то формируется очаг периодонтального воспаления. Микрофлора каналов корней зубов по своему видовому составу близка к микрофлоре пародонтальных каналов во время активного воспалительного процесса в тканях пародонта. Более чем в 90% случаев периодонтита зафиксировано присутствие *Bacteroidesforsthus*, *Campylobactershowae*, *Fusobacteriumnucleatum*, *Actinobacillusactinomycetemcomitans*. К периодонтопатогенным микроорганизмам относятся также *Porphyromonasgingivalis* (60% случаев), *Campylobacterrectus* (80%), *Prevotellaintermedia* (50%), *Selenomonasnoxia* (60%), *Peptostreptococcusmicros* (70%), *Treponemasocranskii* (70%), *Treponemadenticola* (40%) [1, 4, 11].

Таким образом, основным объектом воздействия при лечении хронического периодонтита является инфицированный корневым канал с его многочисленными разветвлениями, дентинными канальцами, а также ткань периодонта, находящаяся в состоянии острого или хронического воспаления [1, 3, 6, 7]. Многообразие анатомических вариаций формы и числа корневых каналов составляет большую проблему при очищении всей системы корневых каналов [5, 10, 12].

У пациентов старших возрастных групп длительно протекает регенерация периодонта после инфекционных процессов. В указанной возрастной группе выявлена большая связь эпителия десневой бороздки с поверхностью цемента и даже с твердыми зубными отложениями; активные изменения в костной ткани, тяжелая аппозиция цемента — наиболее частые патобиологические проявления

при концевом периодонтите у пациентов пожилого возраста [3].

Следует отметить, при традиционном подходе к лечению инфекционно-воспалительного процесса в периодонте наблюдают частое отсутствие терапевтического регресса очага апикальной деструкции. Поэтому проблема повышения эффективности лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита остается актуальной.

По результатам исследований последних лет, отсутствуют технологии, позволяющие полностью очистить все внутренние поверхности корневого канала, так как остаются нативные участки разной величины с артефактами из волокон и «грязного слоя». Качественно обрабатывается не более 70 % нервных каналов, в основном в местах, легко доступных механическому контакту с инструментом. Узкие, извилистые, неправильные по геометрической форме каналы остаются практически необработанными [8]. Поэтому особого внимания заслуживают антимикробные и иммуностимулирующие препараты для внутриканального применения [2, 5–7, 10].

Использование технологии трехкомпонентной пасты ПЭД (пульпомексин, эндометазон, димексид) совместно с применением 5 % линимента Циклоферона позволяет достичь значительных результатов при лечении хронического периодонтита [3, 4, 9, 12].

Линимент Циклоферона — комбинированный препарат в виде смешанной *N*-метилглюкаминовой соли акридоновой кислоты, являющейся активным компонентом препарата, обладает противомикробными свойствами, является проводником активных веществ через слизистую оболочку и кожу. Высоко активен в отношении грамположительных бактерий, умеренно активен в отношении грамотрицательных бактерий, спор и грибов [4].

Циклоферон обладает широким спектром биологической активности — противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной — в результате прямого и опосредованного иммунотропных эффектов его воздействия. Препарат полифункционален, влияет на неспецифический иммунитет (синтез активных форм кислорода фагоцитами, повышение уровня НК-клеток), способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей. Циклоферон способен индуцировать не только повышенную экспрессию *IL-12*, но и переключать *Th0* с синтеза *Th2*-цитокинов на *Th1*. Отмечают стимуляцию синтеза ИФН-гамма под влиянием Циклоферона, обеспе-

чивая полноценный иммунный ответ. Под влиянием Циклоферона появляются так называемые ДИ-частицы (дефект-интерферирующие вирусные частицы), их накопление приводит к самоограничению инфекции, с сохранением цитокин- и интерферон-индуцирующих свойств, стимулируя неспецифический иммунный ответ. Выраженный противовирусный эффект Циклоферона обусловлен нарушением репродуктивного цикла вирусов под влиянием индуцированного эндогенного интерферона [4, 12]. Высокая эффективность Циклоферона, проявляющаяся как при общем, так и при местном его применении, открывает широкие возможности его использования в форме линимента для лечения ряда инфекционно-воспалительных стоматологических заболеваний [3, 4].

Лечение пожилых больных хроническим периодонтитом является одной из наиболее сложных и важных задач современной геронтостоматологии [1, 2]. Периодонтит до сегодняшнего дня остается основной причиной удаления зубов в пожилом возрасте, кроме того, периодонтит способен привести к развитию таких серьезных осложнений, как периостит, флегмона, остеомиелит, что весьма актуально для геронтостоматологии.

Поэтому проблема повышения эффективности лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита является актуальной, что определило цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования — обоснование использования методики временной obturation корневых каналов лечебной пастой «ПЭД» совместно с индуктором интерферона — 5 % линиментом Циклоферона для повышения эффективности лечения хронических форм верхушечного периодонтита в пожилом возрасте.

## Материалы и методы

В работе представлен анализ результатов обследования и лечения 61 пожилого пациента с деструктивными формами хронического периодонтита, наблюдавшихся на базе клиники «Мир Стоматологии». Всего пролечено 90 зубов. При диагностике использовали классификацию И. Г. Лукомского (1955) в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10).

Для оценки эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита с использованием 5 % линимента Циклоферона и трехкомпонентной пасты «ПЭД» [2] все пациенты случайным обра-

зом были разделены на основную и контрольную группы. Основная группа — 30 человек (средний возраст  $68,2 \pm 3,8$  года; 12 мужчин и 18 женщин), лечение которых проводили с использованием пасты «ПЭД» и линимента Циклоферона, из них — 13 человек (25 зубов) с диагнозом гранулирующий периодонтит, 17 (23 зуба) — с диагнозом гранулематозный периодонтит. Контрольная группа — 31 человек (средний возраст  $67,3 \pm 4,1$  года; 14 мужчин и 17 женщин), лечение которых проводили по традиционной схеме с применением только трехкомпонентной пасты «ПЭД»; из них — 16 человек (22 зуба) с диагнозом гранулирующий периодонтит, 15 (20 зубов) — с диагнозом гранулематозный периодонтит.

Всем больным проведено комплексное стоматологическое обследование, включающее основные клинические методы — опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, зондирование. Для диагностики и контроля эффективности лечения выполняли рентгенологические исследования — панорамную рентгенографию, прицельную внутриротовую рентгенографию зубов. Для терапии хронического верхушечного периодонтита всем пациентам выполняли эндодонтическую подготовку каналов зубов. Пациентам основной и контрольной групп производили временную obturацию корневых каналов лечебной пастой «ПЭД», после чего выполняли окончательное пломбирование каналов. Пасту «ПЭД» вводили в корневой канал, затем зуб герметически закрывали временной пломбой.

Длительность временной obturации канала предполагала двухэтапную схему применения пасты «ПЭД», причем пациентам основной группы на первом этапе (5 дней) в пасту добавляли 5% линимент Циклоферона, второй этап в обеих терапевтических группах протекал однотипно — замена пасты и повторное пломбирование на 15 дней. Лечение завершали пломбированием каналов корней зубов и реставрацией коронковой части зуба.

Всем пациентам также проводили иммунологическое исследование жидкости десневой борозды в области леченого зуба через 1 мес терапии. В ходе иммунологического исследования определяли следующие параметры десневой жидкости: определение относительного количества эпителиальных клеток, нейтрофилов, лимфоцитов (Э; Н; Л, %), а также определение классов и количества иммуноглобулинов десневой жидкости —  $IgG$ ,  $IgA$ ,  $IgM$  (г/л).

Статистическую обработку полученных результатов проводили посредством индуктивной стати-

стики. Сравнивали значения с помощью критерия углового преобразования Фишера (Ф). Кроме того, для оценки различий в группах сравнения нами был использован  $U$ -критерий (Розенбаума). Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 6.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проводили анализ клинических проявлений разных форм верхушечного периодонтита (табл. 1).

При сравнительной оценке клинической картины разных форм верхушечного периодонтита нами отмечены достоверные различия по частоте встречаемости болевых проявлений как в покое, так и при перкуссии при гранулирующей форме верхушечного периодонтита по сравнению с гранулематозной. Важно отметить, что в 48% случаев гранулирующего периодонтита и в 33% случаев гранулематозного периодонтита больные не предъявляли жалоб. Это существенно затрудняет диагностику и негативно сказывается на результатах лечения.

Согласно данным иммунологических исследований, у всех пациентов с верхушечным периодонтитом в десневой жидкости отмечено нарушение соотношения клеточных элементов (табл. 2).

Таблица 1

Сравнение клинической картины разных форм деструктивного периодонтита у пациентов пожилого возраста, %

Показатель	Гранулирующий периодонтит, $n=30$ (48 зубов)	Гранулематозный периодонтит, $n=31$ (42 зуба)
Боль в области пораженного зуба в покое	18	10*
Боль в области пораженного зуба при накусывании	25	9*
Болезненность при перкуссии	68	44*
Изменение цвета десны	19	10*
Отечность десны	11	8
Наличие свищей	30	5*
Увеличение лимфатических узлов	11	8
Отсутствие жалоб	48	33*

\*  $p < 0,05$

**Характеристика клеточных и иммунных показателей у пациентов пожилого возраста при разных формах деструктивного периодонтита, % ( $m \pm \delta$ )**

Параметр	Гранулирующий периодонтит, $n=30$ (48 зубов)	Гранулематозный периодонтит, $n=31$ (42 зуба)	Норматив
Количество эпителиальных клеток	33,8±0,03*	36,3±0,04*	46,8
Количество нейтрофилов	61,3±0,06*	62,1±0,06*	50,9
Количество лимфоцитов	3,5±0,03*	3,7±0,05*	2,3

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* уровень достоверности отличий от норматива ( $p < 0,05$ )

В группе пациентов, которые дополнительно получали лечение 5% линиментом Циклоферона, клеточный состав восстанавливался к 30-му дню терапии и удерживался в физиологических пределах, чего не было выявлено у пациентов контрольной группы (табл. 3).

В ходе исследования также отмечены достоверные различия в восстановлении гуморального иммунитета, прежде всего это выражалось в повышении концентрации  $IgA$  до  $0,38 \pm 0,02$  ( $0,37 \pm 0,03$ ) г/л (норма  $0,09 - 0,57$  г/л), повышении уровня  $IgM$  до  $0,024 \pm 0,008$  ( $0,026 \pm 0,005$ ) г/л (норма  $0,01$  г/л) и  $IgG$  до  $0,48 \pm 0,03$  ( $0,47 \pm 0,03$ ) г/л (норма  $0,04 - 0,53$  г/л), см. табл. 3, у пациентов основной группы, при патологических данных показателях в контрольной группе пациентов.

Клиническую эффективность проведенной терапии также оценивали через месяц после начала лечения. Критерием эффективности предложенной схемы терапии послужила частота развития клинической ремиссии, под которой мы понимали полное исчезновение жалоб и клинических проявлений болезни. Под отсутствием ремиссии мы понимали как сохранение клинических проявлений заболевания, несмотря на проводимую терапию, так и рецидив обострения в течение первого месяца наблюдения (табл. 4).

По результатам проведенного лечения нами отмечена достоверно большая доля достигнутых ремиссий у пациентов пожилого возраста, получавших лечение пастой «ПЭД» в комбинации с 5% линиментом Циклоферона, — 76% при гра-

**Характеристика клеточных и местных гуморальных иммунных показателей у пациентов пожилого возраста при разных вариантах деструктивного периодонтита через месяц терапии,  $m \pm \delta$**

Параметр	Гранулирующий периодонтит		Гранулематозный периодонтит	
	основная группа, $n=13$ (25 зубов)	контрольная группа, $n=16$ (22 зуба)	основная группа, $n=17$ (23 зуба)	контрольная группа, $n=15$ (20 зубов)
Э, %	46,5 ± 0,78	31,5 ± 0,59*	46,3 ± 0,81	32,1 ± 0,66*
Л, %	2,3 ± 0,33	2,7 ± 0,40*	2,3 ± 0,29	2,7 ± 0,43*
Н, %	50,8 ± 0,85	60,7 ± 0,77*	50,8 ± 0,76	60,8 ± 0,49*
$IgA$ , г/л	0,38 ± 0,02	0,19 ± 0,02*	0,37 ± 0,03	0,19 ± 0,04*
$IgG$ , г/л	0,48 ± 0,03	0,50 ± 0,03*	0,47 ± 0,03	0,51 ± 0,03*
$IgM$ , г/л	0,024 ± 0,008	0,074 ± 0,017	0,026 ± 0,005	0,081 ± 0,019

**Сравнительная оценка эффективности разных схем терапии у пациентов пожилого возраста с деструктивными формами периодонтита через 1 мес после начала лечения**

Показатель	Гранулирующий периодонтит		Гранулематозный периодонтит	
	основная группа, $n=13$ (25 зубов)	контрольная группа, $n=16$ (22 зуба)	основная группа, $n=17$ (23 зуба)	контрольная группа, $n=15$ (20 зубов)
Достигнутая клиническая ремиссия, $n$ (%)	19 (76%)	12 (54,5%)*	20 (86,9%)	13 (65%)*
Отсутствие ремиссии, $n$ (%)	6 (24%)	10 (45,5%)*	3 (13,1%)	7 (35%)*

\*  $p < 0,05$

нулирующей форме и 86,9 % при гранулематозной форме по сравнению с контрольной группой (54,5 и 65 %, соответственно).

### Выводы

Несмотря на выраженные деструктивные изменения в периодонте у пациентов пожилого возраста, в 48 % случаев гранулирующего периодонтита и в 33 % случаев гранулематозного периодонтита больные не предъявляли жалоб. Это существенно затрудняет своевременную диагностику и негативно сказывается на результатах терапии. При этом патофизиологический процесс при гранулирующей форме верхушечного периодонтита характеризуется более выраженной клинической активностью, чем при гранулематозной.

Кумулятивное антисептическое и иммуностимулирующее действие лечебной пасты «ПЭД», применяемой совместно с 5 % линиментом Циклоферона, приводит к достоверно более выраженному снижению воспалительной активности в зоне поражения как при гранулирующей, так и при гранулематозной формах верхушечного периодонтита у пациентов пожилого возраста.

Применение временной obturation каналов пастой «ПЭД» совместно с 5 % линиментом Циклоферона позволяет улучшить терапевтический эффект при лечении как гранулирующей, так и гранулематозной форм верхушечного периодонтита, что подтверждается достоверно большей долей достигнутых ремиссий в основной группе пациентов пожилого возраста.

### Литература

1. Артемов О. В., Ронь Г. И. Клинико-рентгенологическая оценка состояния зубов, леченных по поводу пульпита // Урал. стоматол. журн. 2010. № 2. С. 8.
2. Астахов И. И. Лазеры в стоматологии // В сб.: Стоматология малым городам России: Материалы Всерос. науч.-практич. конф. Ханты-Мансийск. 2009, С. 107–110.
3. Барер Г. М., Кочержинский В. В., Овчинникова И. А. Влияние местного применения комплекса антибактериальных препаратов на течение хронического периодонтита // Клини. стоматол. 2010. № 3. С. 12–14.
4. Вебер В. Р., Мороз Б. Т. Клиническая фармакология для стоматологов. СПб.: Человек, 2003.
5. Гайдукова М. В. Совершенствование методов лечения хронических деструктивных верхушечных периодонтитов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Воронеж, 2009.
6. Кабак Ю. С. Распространенность, рентгенологические и морфологические проявления хронического апикального периодонтита и отдаленные результаты его консервативного лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. Минск, 2008.
7. Карнаева А. С. Вакуум-терапия при лечении острого и обострения хронического периодонтита: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2007.
8. Кнаппвост А. Депофорез гидроокиси меди-кальция. Научно-обоснованная альтернатива в эндодонтии // Клини. стоматол. 2012. № 2. С. 12–15.
9. Кнаппвост А. Постоянная защита пульпы от дентинного кариеса нанофторидами при глубоком фторировании дентин-герметизирующим ликвидом // Маэстро стоматологии. 2012. № 2. С. 44–46.
10. Максимовская Л. Н., Юдин В. И. Оценка эффективности антисептического препарата пролонгированного действия «Апексдент» при эндодонтическом лечении зубов с деструктивными формами периодонтита у лиц с отягощенным анамнезом // Cathedra. 2012. Т. 5. № 4. С. 24–24.
11. Kirkevang L. L., Vaeth M., Horsted-Bindslev P., Wenzel A. Longitudinal study of periapical and endodontic status in a Danish population // Int. endod. J. 2006. Vol. 39. № 2. P. 100–107.
12. Loftus J. J., Keating A. P., McCartan B. E. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population // Int. endod. J. 2005. Vol. 38. № 2. P. 81–86.
13. Oliveira D. T., Grangeiro J. M., Maede S. // Rev. Odontol. UNESP. 1993. Vol. 22. № 2. P. 197–208.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 553–557

S. A. Parfyonov

### THERAPY OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS IN THE ELDERLY AGE

Municipal Polyclinic № 91, 8 ul. Otvazhnyh, St. Petersburg 199178; e-mail: my-internety@yandex.ru

The article is devoted to the actual problem in modern medicine therapy of chronic apical periodontitis in the elderly age. It is shown that periodontitis remains till today the leading cause of tooth extraction in the elderly age; in addition, periodontitis can lead to serious complications such as periostitis, phlegmon, osteomyelitis, which creates additional scientific interest in the study of the above complications at the junction of the two specialties — gerontology and stomatology. In elderly patients regeneration after the periodontal infectious processes takes more time, in this case the traditional approach to treatment of inflammation in the periodontium shows frequent lack of regression of the focus of periapical destruction. Based on the results of the study it is proved that prolonged antiseptic and immune-stimulating effect of therapeutic paste PED used in conjunction with 5% liniment cycloferon, leads to a rapid and marked reduction in inflammatory activity in the affected area both at granulating, and at granulomatous forms of chronic periodontitis, and is accompanied by a significantly larger share of the achieved remission.

**Key words:** chronic periodontitis, elderly age, Cycloferon, effectiveness of treatment

С. А. Васильев, О. А. Кузнецов, Б. В. Батоцыренов, А. Т. Лоладзе, И. В. Неженцева

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ УГАРНЫМ ГАЗОМ И ПРОДУКТАМИ ГОРЕНИЯ

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;  
e-mail: bbair@mail.ru

В статье представлены материалы, полученные в процессе лечения 64 больных с тяжелым отравлением угарным газом и продуктами горения. Установлено, что острое отравление угарным газом и продуктами горения у больных пожилого и старческого возраста сопровождается более выраженными метаболическими расстройствами, более высокой частотой развития осложнений и летальности. Интенсивная терапия тяжелого отравления угарным газом имеет свои особенности. Использование Цитофлавина с антигипоксантами целью может привести к развитию метаболической десинхронизации. Для коррекции гипоксических нарушений у больных пожилого и старческого возраста целесообразнее использование Реамберина, не оказывающего негативного влияния на показатели центральной гемодинамики и эффективно снижающего глубину метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** острое отравление, угарный газ, продукты горения, гипоксия, Реамберин, Цитофлавин

В структуре острых отравлений доля больных с острым отравлением угарным газом и продуктами горения составляет 5–6 %, что обуславливает актуальность проблемы в клинической токсикологии [11, 14]. Несмотря на совершенствование терапии, при остром отравлении угарным газом сохраняется высокая летальность, составляющая 12–16 % [5–7, 10]. Следует отметить, что наиболее тяжелую группу в этой категории больных составляют лица пожилого и старческого возраста. Так, по данным отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 (токсикология) СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, в 2011 г. из 238 больных, поступивших с отравлением угарным газом, 47 больных были пожилого и старческого возраста. В 2012 г. из 255 доставленных с тяжелыми формами острого отравления угарным газом и продуктами горения 32 пациента были пожилого и старческого возраста. Особого внимания заслуживает тот факт, что из 20 случаев острых отравлений,

закончившихся летальным исходом, 16 больных были пожилого и старческого возраста; в 2012 г. из 12 умерших 8 больных были пожилого и старческого возраста. Таким образом, можно сказать, что отравление угарным газом и продуктами горения тяжелее всего протекает у больных пожилого и старческого возраста, что подтверждается наиболее высокой летальностью в этой группе больных.

Известно, что основным механизмом поражения при отравлении угарным газом и продуктами горения является гипоксия, обусловленная нарушениями всех звеньев транспорта кислорода — респираторного, гемического, циркуляторного и тканевого [1, 6, 13]. Следует отметить, что одной из особенностей клинической картины острого отравления угарным газом в настоящее время являются более злокачественные поражения трахеобронхиального дерева продуктами горения, образующимися при сгорании синтетических отделочных материалов в бытовых и производственных помещениях, выделяющих при горении до сотни наименований токсичных химических веществ [10]. Наиболее уязвимой системой при отравлении угарным газом является ЦНС, что клинически проявляется развитием токсикогипоксической энцефалопатии, прогрессирование которой приводит к развитию отека-набухания головного мозга и, порой, необратимым изменениям [6].

В настоящее время комплекс интенсивной терапии тяжелых форм острого отравления угарным газом включает гипербарическую оксигенацию (ГБО), антидотную терапию (препарат «Адизол»), по показаниям — ИВЛ, при термохимическом поражении трахеобронхиального дерева — санационную бронхоскопию, антигипоксантами терапию (Реамберин), симптоматическую терапию, направленную на поддержание систем жизнеобеспечения, профилактику и лечение развившихся осложнений (отек-набухание головно-

го мозга, пневмония) [2, 3, 5]. Помимо мер, направленных на снижение нарушений, связанных с острым отравлением угарным газом, у больных пожилого и старческого возраста проводят комплекс методов, направленных на лечение сопутствующей возрастной патологии со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей клинического течения тяжелого отравления угарным газом и продуктами горения у больных пожилого и старческого возраста и оценка эффективности использования в интенсивной терапии субстратных антигипоксантов на основе сукцината (Цитофлавин, Реамберин).

### Материалы и методы

Исследование проводили в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 (токсикология) СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе в процессе лечения 64 пациентов (37 мужчин и 27 женщин), поступивших с острым отравлением угарным газом и продуктами горения и термохимическими поражениями трахеобронхиального дерева разной степени тяжести в тяжелом и крайне тяжелом состоянии.

Больные были разделены на четыре группы. 1-я — 22 больных пожилого и старческого возраста (средний возраст  $69,7 \pm 3,9$  года); 2-я — 20 больных молодого возраста (средний возраст  $37,6 \pm 3,6$  года); Цитофлавин в дозе 0,15 мл/кг массы тела в разведении 5–10 % 400 мл раствора глюкозы был включен в интенсивную терапию 7 больных пожилого и старческого возраста 3-й группы (средний возраст  $71,2 \pm 3,6$  года); 4-я — 15 пациентов пожилого и старческого возраста, в интенсивную терапию которых был включен Реамберин (средний возраст  $72,5 \pm 4,6$  года).

Все больные получали интенсивную терапию, включающую ГБО, антидотную терапию, диагностическую и санационную фибробронхоскопию, ИВЛ под контролем газового состава крови и кислотно-основного состояния, инфузионную и симптоматическую терапию. Также у больных 1-й, 3-й и 4-й групп проводили лечение фоновой патологии со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Реамберин вводили в дозе 400 мл 1,5 % раствора 2 раза в день в течение 7 сут через 12 ч. Параметры кислородного баланса определяли на момент поступления в отделение, на 2-е и 3-и сутки нахождения больных в стационаре. Определение

парциального давления газов крови и показателей кислотно-основного состояния артериальной и смешанной венозной крови производили на газоанализаторе Stat Profile Ultra (Nova biomedical, США).

Расчетные параметры газообмена, системы транспорта кислорода и кислотно-основного равновесия получали, используя формулы, приведенные в монографии Г. А. Рябова (1988) [12]. Уровень лактата определяли в 1-е, 3-и и 5-е сутки нахождения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5).

### Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния всех поступивших больных с момента начала интенсивной терапии определяли глубиной поражения ЦНС, термохимическим поражением трахеобронхиального дерева, уровнем карбоксигемоглобина и длительностью периода от момента отравления до оказания медицинской помощи, то есть до момента начала лечения.

При химико-токсикологическом исследовании у больных 1-й группы было выявлено наличие карбоксигемоглобина в концентрации  $23 \pm 3$  %, во 2-й группе —  $24 \pm 2,5$  %. Низкий уровень карбоксигемоглобина не отражал истинной тяжести состояния больных и был связан с эффективностью проводимых мер на догоспитальном этапе (оксигенотерапия, своевременный перевод больных на ИВЛ).

Были выявлены выраженные отличия в частоте развития осложнений между обследуемыми 1-й и 2-й групп. В 1-й группе отмечали развитие отека-набухания головного мозга у 18 больных (81,8 %), термохимическое поражение трахеобронхиального дерева II–III степени — в 100 % случаев, что впоследствии осложнилось развитием пневмонии (100 %). Также в группе больных пожилого и старческого возраста отмечали явления декомпенсации сопутствующей возрастной патологии со стороны ЦНС у 12 больных (54,5 %), со стороны сердечно-сосудистой системы — у 14 (63,6 %). В результате отравления умерли 6 больных (27,3 %). Во 2-й группе (сравнения) отек-набухание головного мозга отмечали у 3 (15 %) больных, поражение трахеобронхиального дерева II–III степени — у 7 (35 %), развитие пневмонии — у 8 (40 %). Из данной группы отравление

Таблица 1

**Частота развития осложнений при остром отравлении угарным газом у лиц пожилого и старческого возраста, % ( $M \pm m$ )**

Осложнение	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20
Отек-набухание головного мозга	81,8	15
Термохимическое поражение трахеобронхиального дерева	100	35
Развитие пневмонии	100	40
Декомпенсация сопутствующей возрастной патологии	63,6	0
Летальность	27,3	5

закончилось летальным исходом у одного больного (5%), табл. 1.

Всем больным проводили ИВЛ из-за развития острой дыхательной недостаточности, которая возникла на фоне токсикогипоксической энцефалопатии и нарушений проходимости дыхательных путей вследствие термохимической травмы трахеобронхиального дерева. Продолжительность ИВЛ в среднем в 1-й группе составила  $7,5 \pm 2,1$  сут, во 2-й —  $2,6 \pm 0,8$  сут.

В условиях длительной и сохраняющейся недостаточности кислородтранспортных систем и повышения кислородного запроса тканей у больных с острым тяжелым отравлением наблюдали развитие тяжелой гипоксии, что характеризовалось изменениями показателей утилизации кислорода тканями. Это подтверждалось снижением потребления кислорода ( $VO_2$ ) и коэффициента его использования (КИО<sub>2</sub>). Метаболический компонент транспорта кислорода характеризовался снижением коэффициента утилизации кислорода (КУО<sub>2</sub>) и артерио-венозной разницы по кислороду ( $avDO_2$ ). Более выраженные нарушения тканевого компонента транспорта кислорода были выявлены у больных 1-й группы (табл. 2).

При исследовании метаболического компонента гипоксии тканей также была отмечена гипергликемия до  $7,52 \pm 0,41$  ммоль/л и повышение уровня лактата до  $3,71 \pm 0,38$  ммоль/л в 1-й группе. Во 2-й группе уровень гипергликемии находился на верхнем значении нормы —  $5,92 \pm 1,3$  ммоль/л, уровень лактата крови составил  $3,21 \pm 1,01$  ммоль/л.

Таким образом, при остром тяжелом отравлении отмечали развитие нарушений всех звеньев транспорта кислорода, что приводило к развитию тяжелой гипоксии тканей. Наиболее тяжелые нарушения транспорта кислорода были выявлены у больных пожилого и старческого возраста.

На наш взгляд, помимо улучшения процессов доставки кислорода к тканям в условиях гипоксии, не менее важным моментом интенсивной терапии является восстановление процессов утилизации кислорода тканями, пережившими и переживающими гипоксию.

Особое значение в комплексе мер интенсивной терапии при остром отравлении угарным газом, помимо проведения оксигенотерапии, ИВЛ, ГБО, антидотной и симптоматической терапии, занимает антигипоксанта терапия. Однако в группе больных пожилого и старческого возраста были выявлены особенности в выборе препарата, обладающего антигипоксантами свойствами. Например, у 7 больных 3-й группы на фоне использования Цитофлавина отмечали ухудшение состояния и гемодинамическую нестабильность в виде снижения АД у 3 больных. У 2 больных 3-й группы на фоне инфузии Цитофлавина развились желудочковые экстрасистолы. У 4 больных 3-й группы наблюдали отрицательную динамику электрокардиографической картины. При появлении первых признаков нарушений инфузию Цитофлавина немедленно прекращали.

На наш взгляд, негативные эффекты, сопровождавшие использование Цитофлавина в остром

Таблица 2

**Показатели кислородного баланса организма у больных 1-й и 2-й групп с острым тяжелым отравлением продуктами горения и угарным газом,  $M \pm m$**

Показатель	Норма	Сутки					
		первые		вторые		третьи	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
$VO_2$ , мл·м <sup>-1</sup>	$148,8 \pm 15,8$	$81,3 \pm 7,1^{2)*}$	$87,5 \pm 5,3^{2)*}$	$84,7 \pm 6,5^{2)*, 4)*}$	$101,7 \pm 6,2^{1)*, 3)*, 4)*}$	$93,6 \pm 5,7^{2)*, 4)*}$	$118,1 \pm 4,8^{1)*, 3)*, 4)*}$
КИО <sub>2</sub>	$37,8 \pm 0,4$	$16,1 \pm 1,8^{2)*}$	$17,9 \pm 2,1^{2)*}$	$18,8 \pm 1,5^{2)*}$	$20,1 \pm 2,1^{1)*, 3)*}$	$21,7 \pm 1,8^{2)*}$	$24,1 \pm 2,3^{1)*, 3)*}$
КУО <sub>2</sub>	$28,0 \pm 2,1$	$20,6 \pm 1,8^{1)*}$	$23,3 \pm 2,1^{1)*}$	$21,3 \pm 1,9^{2)*}$	$24,4 \pm 1,7^{3)*}$	$22,7 \pm 2,2^{2)*, 4)*}$	$25,5 \pm 1,1^{3)*, 4)*}$

<sup>1)\*</sup>  $p < 0,05$  от нормы; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,01$  от нормы; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,05$  от исходных значений; <sup>4)\*</sup>  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами

периоде отравления у больных пожилого и старческого возраста, были обусловлены развитием метаболической десинхронизации [4], под которой понимают несоответствие повышения потребностей тканей в кислороде в связи с активизацией метаболических процессов, с одной стороны, и ограничением возможностей доставки кислорода тканям вследствие поражений компонентов транспорта кислорода — с другой.

По-видимому, использование Цитофлавина у больных с тяжелыми формами острого отравления угарным газом и продуктами горения возможно лишь при условии сохранности компенсаторных возможностей организма.

На наш взгляд, более рациональным путем коррекции гипоксии и ее последствий у лиц пожилого и старческого возраста с острым отравлением угарным газом является использование Реамберина в комплексе лечебных мер.

При использовании Реамберина на фоне проводимой комплексной интенсивной терапии у больных 4-й группы нами не было отмечено каких-либо отрицательных моментов со стороны сердечно-сосудистой системы, отмечали более выраженную положительную динамику показателей, отражающих состояние газообменных функций легких. Была отмечена тенденция к повышению отношения парциального напряжения кислорода к фракции вдыхаемого кислорода ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ) с  $224,5 \pm 22,3$  до  $301,5 \pm 15,3$  на 3-и сутки исследования. В эти же сроки отмечали уменьшение доли легочного шунтирования ( $QS/QT$ ) с  $31,5 \pm 3,5$  до  $20,1 \pm 3,1\%$ , что являлось одним из ведущих факторов улучшения процессов доставки кислорода и уменьшения явлений гипоксии. При использовании Реамберина было выявлено улучшение показателей, отражающих утилизацию кислорода тканями. Эффекты Реамберина проявились на 2-е сутки от начала лечения. Было отмечено повышение потребления кислорода на 3-и сутки с  $82,6 \pm 10,6$  до  $121,5 \pm 10,6$  мл/мин на  $1 \text{ м}^2$ , что являлось свидетельством улучшения утилизации кислорода и уменьшения гипоксии тканей. Об этом же свидетельствовал метаболический аспект гипоксических поражений, когда на фоне применения Реамберина на 2-е сутки отмечали существенное снижение лактата в среднем до  $2,3 \pm 0,41$  ммоль/л, а на 3-и сутки его содержание было без отличий от нормальных величин —  $1,8 \pm 0,4$  ммоль/л.

В ходе ретроспективного изучения сроков пребывания в отделении реанимации (аналогичных срокам нахождения больных в критическом со-

стоянии) оказалось, что в группе с использованием Реамберина это время составило  $7,3 \pm 1,3$  сут, тогда как в 1-й группе —  $11,7 \pm 2,3$  сут. Средняя продолжительность лечения в группе с использованием Реамберина составила  $16,8 \pm 3,3$  дня, в группе без его использования —  $24,9 \pm 3,4$  дня.

Таким образом, одним из ведущих механизмов поражения у больных с острым отравлением угарным газом и продуктами горения является развитие тяжелых метаболических расстройств, во многом определяющих течение и исход заболевания. Наиболее тяжелые изменения развиваются у больных пожилого и старческого возраста с учетом возрастного ограничения компенсаторных возможностей организма, порой, не позволяющего использовать более жесткую и эффективную схему антигипоксикантной терапии с использованием Цитофлавина [8]. Поэтому для снижения степени метаболических расстройств у больных пожилого и старческого возраста целесообразнее использование Реамберина.

В настоящее время интенсивная терапия тяжелых форм острого отравления продуктами горения включает следующий комплекс мер. Во-первых, использование методов, обеспечивающих доставку кислорода к тканям для повышения концентраций кислорода в тканях (по показаниям ИВЛ, ГБО) [6, 8, 9]; во-вторых, проведение антидотной терапии («Ацизол», «Цитохром С») [11]; в-третьих, проведение диагностической и санационной бронхоскопии в случае термохимического поражения дыхательных путей [10]; в-четвертых, инфузионная терапия, направленная на увеличение объема циркулирующей крови, улучшение микроциркуляции, коррекцию водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшение проявлений экзо- и эндотоксикоза; в-пятых, использование в интенсивной терапии препаратов, уменьшающих степень бронхообструктивного синдрома (бронхолитическая терапия, гормональные препараты) [5]; в-шестых, использование препаратов, направленных на профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибактериальная терапия) [8]. Приведенная схема обеспечивает достаточно высокую эффективность лечения столь тяжелой патологии. Однако, на наш взгляд, использование Реамберина позволяет существенно снизить глубину метаболических расстройств и еще более повысить эффективность интенсивной терапии отравления угарным газом и продуктами горения у этой особо тяжелой категории больных. Эффективность антигипоксикантной терапии путем включения

Реамберина в комплекс интенсивной терапии обосновывает правильность данного подхода к совершенствованию лечения тяжелых форм острого отравления угарным газом и продуктами горения у больных пожилого и старческого возраста.

### Выводы

Острое тяжелое отравление угарным газом и продуктами горения у больных пожилого и старческого возраста сопровождается более частым развитием осложнений со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, более тяжелым клиническим течением отравления и высокой летальностью. Использование Цитофлавина у больных пожилого и старческого возраста в силу ограничения компенсаторных возможностей увеличивает риск развития метаболической десинхронизации, что может проявляться усугублением нарушений показателей центральной гемодинамики.

Применение Реамберина в комплексе мер интенсивной терапии критической гипоксии у больных пожилого и старческого возраста позволяет эффективно и существенно уменьшить степень гипоксии тканей, облегчает клиническое течение острого отравления угарным газом, что проявляется в более благоприятном течении болезни, сокращении времени пребывания больных в критическом состоянии и сроков лечения.

### Литература

1. Афанасьев В. В. Неотложная токсикология. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
2. Ендальцева С. М. Лечение энцефалопатии вследствие отравления монооксидом углерода // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 2. С. 14–17.
3. Ермолов А. С., Епифанова Н. М., Ромасенко М. В. и др. Гипербарическая оксигенация как метод интенсивной терапии при острых экзогенных отравлениях // Анестезиол. и реаниматол. 1998. № 6. С. 16–19.
4. Ливанов Г. А., Александров М. В., Васильев С. А. и др. Метаболическая десинхронизация при критических состояниях (экспериментальное исследование) // Общ. реаниматология. 2006. Т. 2. № 1. С. 42–46.
5. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология: Учебник. М.: Мед. информ. агентство, 2008.
6. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Острые отравления у взрослых и детей. М.: Эксмо, 2009.
7. Остапенко Ю. Н., Литвинов Н. Н., Батунова И. В. и др. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии // В сб.: III Съезд токсикологов России: Тез. докл. М., 2008. С. 22–24.
8. Отравление монооксидом углерода (угарным газом) / Под ред. Ю. В. Зобнина. СПб.: Тактик-Студио, 2011.
9. Отравления ингаляционными монооксидом углерода (угарным газом): Клини. рекомендации. Стандарты ведения больных. Вып. 2. М.: Гэотар-Медиа, 2007. С. 676–680.
10. Полозова Е. В., Шилов В. В., Андрианов А. Ю. Особенности клинического течения острых отравлений угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей // Вестн. ВМА. 2008. № 3. С. 166–167.
11. Полозова Е. В., Шилов В. В., Кузнецов О. А. Основные клинические проявления поражения дыхательной системы при острых тяжелых отравлениях угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей // Эфферентная тер. 2009. № 3–4. С. 35–40.
12. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988.
13. Тиунов Л. А., Кустов В. В. Токсикология окиси углерода. М.: Медицина, 1980.
14. Шилов В. В., Сосюкин А. Е., Калмансон М. Л. Острые отравления в Санкт-Петербурге // Вестн. ВМА. 2008. № 1 (Приложение). С. 144–146.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 558–562

S. A. Vasylyev, O. A. Kuznetsov, B. V. Batotsyrenov, A. T. Loladze, I. V. Nezhentseva

#### FEATURES OF CLINICAL WAY AND TREATMENT OF OLD AND SENILE PATIENTS WITH SEVERE POISONING WITH CARBON MONOXIDE AND THE PRODUCTS OF COMBUSTION

Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3 ul. Budapeshtskaya, St. Petersburg 192242; e-mail: bbair@mail.ru

The article presents the materials obtained in the course of treatment of 64 patients with severe poisoning with carbon monoxide and the products of combustion. It is established that acute carbon monoxide poisoning and combustion products in elderly and senile age is accompanied by more pronounced metabolic disorders, higher frequency of complications and lethality. Intensive therapy of severe poisoning with carbon monoxide has its own peculiarities. The use of Cytoflavin with antihypoxic purpose can lead to the development of metabolic desynchronization. To correct the hypoxic disorders in elderly and senile patients is more appropriate to use Reamberine, not having a negative effect on the indices of central hemodynamics and effectively reducing the depth of metabolic disorders.

**Key words:** acute poisoning, carbon monoxide, combustion products, hypoxia, Cytoflavin, Reamberin

В. А. Куприянова<sup>1</sup>, А. Г. Захарчук<sup>2</sup>, С. В. Жеребцов<sup>1</sup>, И. М. Спивак<sup>1</sup>, Д. Л. Спивак<sup>3</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗИ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ

<sup>1</sup> Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, пр. Тихорецкий, 4; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; <sup>3</sup> Институт мозга человека РАН, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9

С помощью метода факторного анализа методом главных компонент выполнен поиск детерминант развития патологии у лиц пожилого и старческого возраста с оценкой степени их влияния в популяции Северо-Запада России. Проанализированы данные медицинских карт 712 пациентов 59–98 лет обоего пола. Установлено, что с фактором 1 ассоциированы: семейное положение, условия проживания, отношения в семье, вредные привычки, внешний вид, характер питания, нарушения слуха и зрения, кишечная дисритмия, способность к передвижению и нарушения сна. Фактор 2 объединил заболевания старшего возраста: мозговой инсульт, инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, диабет, болезни почек, ожирение, заболевания щитовидной железы, болезнь Паркинсона, заболевания легких, анемию, артроз, остеопороз, число перенесенных операций и заболевания суставов. В структуре фактора 3 были выявлены ассоциации способности к самообслуживанию до и после госпитализации с оценкой психического состояния пациентов по тесту MMSE после госпитализации. Сделаны выводы о том, что развитие возраст-ассоциированных заболеваний (в первую очередь — патологии опорно-двигательного аппарата) связано с социальными характеристиками и условиями жизни пациентов; лечение большинства возраст-ассоциированных заболеваний требует учета коморбидности.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый континент, хроническая сердечная недостаточность, факторы старения, полиморбидность, возраст-ассоциированные заболевания

Увеличение доли пожилых и старых людей в общей численности населения, называемое демографическим старением, в настоящее время наблюдается в большинстве стран и сопровождается целым рядом социально-экономических последствий, которые необходимо принимать во внимание при разработке проектов и программ медицинской и социальной помощи [2, 8, 10]. Вопросы, связанные с медицинским обслуживанием, социальным обеспечением, безработицей, образованием, пен-

сионной системой, — вот далеко не полный перечень аспектов жизни общества, на которые влияет процесс демографического старения [3].

Как писал академик Н. М. Амосов, «при чтении литературы по физиологии старения бросается в глаза отсутствие однозначности и последовательности поражения органов. Единственное исключение — закономерное развитие климакса у женщин. Все другие функции в начале старения страдают «выборочно», с большим разбросом степени поражений ... Тем не менее, совершенно очевидна общая тенденция: постепенное ослабление всех функций и ухудшение реакций на внешние раздражители и регуляторные воздействия ... Неясно, существует ли специальная программа старческих изменений после завершения этапа размножения или просто происходит деградация организма вследствие ослабления обратных связей» [1].

Несмотря на отмеченные в последние годы положительные сдвиги в демографической ситуации некоторых стран, исследователи констатируют глобальную детерминированность динамики состояния здоровья, заболеваемости и смертности в популяции старших возрастных групп (более 60 лет). В перечень основных возраст-ассоциированных заболеваний включают ряд нозологических групп, по всей вероятности объединенных общностью патогенеза заболеваний: сердечно-сосудистые; онкологические; болезни, связанные с нарушением обмена веществ (избыточность питания, инсулинрезистентность, сахарный диабет, атеросклероз, метаболический синдром); патология опорно-двигательного аппарата и органов чувств; пограничные состояния психики и болезни нервно-психической сферы [7, 10, 11]. Однако, несмотря на многочисленность сообщений, сведения о закономерностях развития возраст-ассоциированной патологии слабо систематизированы, в настоя-

щее время не выявлено четких патогенетически обусловленных взаимосвязей влияния разных социально-демографических и клинических факторов, с одной стороны, и частоты развития той или иной патологии, присущей пожилому и старческому возрасту, — с другой.

Цель работы — поиск факторов, определяющих развитие патологии у лиц пожилого и старческого возраста, и оценка степени их влияния в популяции Северо-Запада России на основании комплексного изучения структуры заболеваний у данной группы пациентов.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе Городского гериатрического медико-социального центра (Санкт-Петербург). Были проанализированы данные медицинских карт 712 пациентов 59–98 лет обоего пола (средний возраст —  $76,81 \pm 22,2$  года), из них 133 — мужчины, 579 — женщины.

В качестве социальных факторов, вероятно, влияющих на процесс старения, учитывали семейное положение, условия проживания (отдельная/коммунальная квартира и прочее), отношения в семье, вредные привычки, режим питания, снижение способности к самообслуживанию и т. д.

В общей структуре заболеваемости пациентов были выделены следующие показатели в соответствии с МКБ-10: наличие артериальной гипертензии, инсульта головного мозга, цереброваскулярной болезни, атеросклероза, ИБС (острый инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения сердечного ритма и проводимости и другое), анемии, сахарного диабета, патологии опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, артроз, остеопороз), заболеваний почек, легких, щитовидной железы (всего 40 показателей).

Статистическая обработка полученных данных выполнена путем факторного анализа методом ортогонального вращения матрицы нагрузок Varimax normalized с использованием пакета программ Statistica 7.0.

### Результаты и обсуждение

Исследования показали наличие корреляций социальных показателей обследуемых лиц с вероятностью развития сенсорных нарушений (слуха и зрения), а также развитием патологии суставов, нарушениями сна у обследуемых лиц (таблица). Об этом свидетельствовало то, что с фактором 1 были ассоциированы: семейное положение, условия проживания (в отдельной или коммунальной квартире, один или в семье), отношения в семье,

вредные привычки, внешний вид, кашель, характер питания, нарушения слуха и зрения, прием слабительных средств, функциональное состояние суставов, способность к передвижению и нарушения сна. Полученные результаты позволяют рассматривать сенсорные нарушения, патологию опорно-двигательного аппарата и нарушения сна как социально зависимую возрастную патологию, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мер. Эти данные согласуются с хорошо известными сведениями о том, что долголетие, как правило, характерно для жителей небольших населенных пунктов, где отмечается лучшее состояние здоровья пожилых людей (по сравнению с мегаполисами), имеющих сильную социальную поддержку со стороны семьи, что особенно характерно для семей, в которых есть взрослые дочери [10].

Фактор 2 объединил большинство заболеваний старшего возраста: инсульт головного мозга, инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, болезни почек, ожирение, заболевания щитовидной железы, болезнь Паркинсона, заболевания легких, анемию, артроз, остеопороз, число перенесенных операций и заболевания суставов. Такой характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, наличием факторов риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами. В частности, вирус гепатита С может вызвать гломерулонефрит, периферическую нейропатию, миокардит, тиреоидит и другие болезни [9]. Такие известные факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, сахарный диабет и курение являются общими для ИБС, ишемического инсульта, перемежающейся хромоты, ХСН, хронической болезни почек. В настоящее время общепризнано, что повышенный риск болезней сердца и сосудов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями может быть объяснен не столько влиянием традиционных факторов, сколько развитием системного воспаления, играющего важнейшую роль не только в развитии артритов и системных заболеваний соединительной ткани, но и в патогенезе атеросклероза сосудов [2, 12].

Известно, что общие неспецифические механизмы играют важнейшую роль в развитии полиморбидности. Так, анализ данных 10-летнего австралийского исследования пациентов с шестью распространенными хроническими болезнями показал, что у половины обследуемых лиц пожилого возраста с артритом имеются проявления артериальной гипертензии, у 20 % — сердечно-сосудистые заболевания, у 14 % — диабет, у 12 % — психи-

## Факторные нагрузки по данным анамнеза обследованных пациентов

Характеристика пациентов	Факторы						
	1	2	3	4	5	6	7
Возраст	0,02	0,01	0,22	-0,03	0,06	<b>0,76</b>	-0,04
Пол	0,02	-0,01	0,10	-0,06	-0,18	0,03	<b>0,70</b>
Рост	-0,02	-0,04	-0,32	0,01	<b>-0,87</b>	-0,01	0,03
Масса тела	-0,06	-0,02	-0,24	0,02	<b>-0,89</b>	-0,13	0,01
Семейное положение	<b>0,97</b>	0,21	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02
Жилищные условия	<b>0,97</b>	0,21	0,04	0,02	0,02	0,01	0,03
Семья	<b>0,97</b>	0,20	0,04	0,02	0,02	0,01	0,03
Семейные отношения	<b>0,96</b>	0,20	0,04	0,02	0,02	0,01	0,03
Вредные привычки	<b>0,95</b>	0,21	0,05	0,02	0,03	0,00	0,04
Внешний вид	<b>0,95</b>	0,19	0,04	0,02	0,02	0,01	0,02
Кашель	<b>0,97</b>	0,22	0,03	0,02	0,02	0,00	0,03
Питание	<b>0,97</b>	0,22	0,03	0,02	0,02	0,01	0,04
Слух	<b>0,97</b>	0,21	0,03	0,02	0,02	0,01	0,04
Зрение	<b>0,97</b>	0,22	0,03	0,02	0,02	0,01	0,03
Кишечная дисритмия	<b>0,96</b>	0,22	0,03	0,02	0,01	0,00	0,03
Статодинамическая функция	<b>0,96</b>	0,22	0,03	0,02	0,01	0,00	0,03
Двигательная активность	<b>0,96</b>	0,22	0,05	0,02	0,02	0,00	0,03
Нарушения сна	<b>0,93</b>	0,24	0,06	0,02	0,02	-0,01	0,06
Способность к самообслуживанию до лечения	0,08	0,03	<b>0,95</b>	0,01	0,18	0,08	0,07
Способность к самообслуживанию после лечения	0,09	0,03	<b>0,91</b>	-0,01	0,14	0,07	0,04
Артериальная гипертензия	0,13	0,12	0,10	-0,22	0,09	0,12	0,21
Инсульт головного мозга	0,23	<b>0,82</b>	-0,04	0,04	-0,06	0,05	-0,11
Инфаркт миокарда	0,20	<b>0,91</b>	0,01	0,06	0,01	-0,01	0,01
Нарушения ритма	0,24	<b>0,89</b>	0,01	-0,01	0,01	-0,03	0,09
Сахарный диабет	0,20	<b>0,86</b>	0,04	0,06	0,03	-0,01	0,02
Патология почек	0,18	<b>0,59</b>	0,04	-0,06	-0,07	0,01	-0,31
Ожирение	0,24	<b>0,90</b>	0,03	0,03	0,05	0,01	0,11
Патология щитовидной железы	0,23	<b>0,85</b>	0,08	0,08	0,04	0,02	0,14
Паркинсонизм	0,20	<b>0,95</b>	0,02	0,03	-0,01	0,01	0,06
Заболевания легких	0,21	<b>0,88</b>	0,02	-0,05	0,01	0,01	0,02
Анемии	0,11	<b>0,55</b>	-0,04	-0,03	0,23	0,03	0,02
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника	0,18	0,41	0,04	0,08	0,26	-0,05	<b>0,61</b>
Нарушения передвижения	0,11	<b>0,58</b>	-0,05	0,18	0,14	-0,10	0,45
Нарушения функции суставов	0,23	<b>0,96</b>	0,03	0,03	0,01	0,01	0,05
Остеопороз	0,15	<b>0,83</b>	0,02	0,13	-0,03	-0,02	0,14
Наличие операций в анамнезе	0,27	<b>0,78</b>	0,06	0,05	-0,02	-0,04	0,11
Атеросклероз	0,01	0,19	-0,03	<b>0,77</b>	0,07	-0,10	0,01
ШОКС	0,18	0,07	0,06	<b>0,72</b>	-0,06	0,11	0,03
MMSE до лечения	0,01	0,04	0,01	-0,01	-0,05	<b>-0,82</b>	-0,05
MMSE после лечения	0,08	0,03	<b>0,95</b>	0,01	0,18	0,08	0,07
<i>Expl. Var</i>	13,65	10,34	2,93	1,25	1,86	1,34	1,33
<i>Prp. Totl</i>	0,34	0,26	0,07	0,03	0,05	0,03	0,03

Примечание. ШОКС — шкала оценки клинического состояния по В. Ю. Марееву, MMSE — краткое исследование психического состояния (M. F. Folstein и соавт., 1975) до и после госпитализации; *Expl. Var* — собственное значение фактора; *Prp. Totl* — доля объясненной дисперсии ( $n=712$ ). Метод выделения факторов (по столбцам) — главные компоненты, использовано ортогональное вращение матрицы нагрузок Varimax normalized. Жирным шрифтом выделены признаки с высокой степенью корреляции (факторные нагрузки  $\geq 0,55$ )

ческие расстройства [11]. Более 60 % пациентов с астмой указали на сопутствующий артрит, 20 % — на проявления сердечно-сосудистых заболеваний и 16 % — на признаки диабета, а среди пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями у 60 % выявлен артрит, у 20 % — диабет и у 10 % — астма, с такой же частотой были выявлены психические нарушения. У пожилых пациентов с хронической болезнью почек частота ИБС была выше на 22 %, а новых коронарных событий — в 3,4 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [7].

При развитии терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, частота ИБС составила 24,8 %, инфаркта миокарда — 8,7 % (United States Renal Data System, 2002), таким образом, хронические заболевания почек являются фактором высокого риска осложнений ИБС [6].

Частота выявления коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Было показано, что полиморбидность увеличивается с 10 % у пациентов в возрасте, не превышающем 19 лет, до 80 % у лиц 80 лет и старше [8, 16]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что лечение большинства возраст-ассоциированных заболеваний требует учета коморбидности, что позволит выработать оптимальную стратегию ведения сочетанных болезней и разработать медико-экономические стандарты [2].

Результаты нашего исследования показали, что в структуре фактора 3 были выявлены ассоциации способности к самообслуживанию до и после госпитализации с оценкой психического состояния пациентов по тесту MMSE после госпитализации. Этот факт объясняется тем, что для того, чтобы самостоятельно себя обслуживать, требуется определенный уровень ментальных процессов. При этом оценка MMSE до госпитализации отрицательно коррелировала с возрастом (фактор 6), что свидетельствует о дискусионности утверждения о том, что слабоумие является синонимом старости [4]. Для этого есть два основания: во-первых, лишь у небольшого количества пожилых людей развиваются симптомы слабоумия и, во-вторых, слабоумие можно «приобрести» в любом возрасте. С возрастом увеличивается лишь вероятность развития этого заболевания.

Эмпирическое «правило пятерки», предложенное L. White и соавт. (1986), гласит о том, что слабоумие может появиться у 1 % людей 60 лет, а затем вероятность удваивается каждые 5 лет (то есть 2 % в 65 лет, 4 % — в 70, 8 % — в 75, 16 % — в 80, 32 % — в 85 лет). После 85 лет шансы приоб-

рести это заболевание уменьшаются; по этому поводу ведется продолжительная дискуссия: исследователи утверждают, что «если вы не приобрели данное заболевание к настоящему моменту, это уже не случится никогда» [17]. Это мнение большей частью совпадает с данными других исследователей [15] и в определенной степени подтверждает тот факт, что лишь 2–3 % пожилых людей помещаются в больницу из-за симптомов слабоумия [13, 14]. Таким образом, развитие слабоумия отнюдь не является неизбежной характеристикой старости [4]. Согласно концепции В. В. Фролькиса (1988), сохранение и развитие в старости интеллектуальной деятельности возможно благодаря мобилизации адаптационно-регуляторных механизмов. Вследствие особенностей обмена и благодаря процессам витаукта мозг может длительно поддерживать высокий уровень деятельности, совершенно регулировать процессы, направленные на повышение жизнедеятельности и увеличение продолжительности жизни. Такого рода диалектическое «единство противоположностей» во многом определяет срок жизни человека [5].

Следует отметить, что в нашем исследовании статистические данные не выявляют связи психических нарушений с соматическими заболеваниями. По-видимому, существуют мощные биологические механизмы, обеспечивающие максимальную независимость психической деятельности от соматических процессов, что позволяет (за исключением крайних случаев) свободно функционировать человеческому сознанию. В то же время, даже небольшой период социальной активности и помещения в незнакомую обстановку (в частности, стационар) приводят к активации когнитивных процессов у некоторых больных, что подтверждает взаимосвязь способности к самообслуживанию и результатов теста MMSE после госпитализации.

Анализ других факторов продемонстрировал следующее: в структуре фактора 4 были объединены признаки атеросклероза с оценкой общего клинического состояния (ШОКС по модификации В. Ю. Мареева, 2000), Фактор 5 свидетельствовал о тривиальной корреляции роста и массы тела респондентов, структура фактора 7 подтвердила большую предрасположенность лиц мужского пола к развитию остеохондроза, что, возможно, обусловлено соответствующим образом жизни и физическим характером труда.

На следующем этапе исследования был проведен анализ показателей у обследуемых пациентов в двух возрастных группах — 59–79 и 80–98 лет.

Известно, что артериальная гипертензия развивается чаще в среднем и пожилом возрасте, чему

способствуют напряженная работа, плохие отношения в семье, недостаток отдыха и движений, переедание, курение, алкоголь. Показано, что форсированные режимы мышления реализуются путем активации симпатической нервной системы и функции эндокринных желез, воздействуя «сверху» на все функциональные системы и изменяя уровень их регулирования. В отношении изменений АД эти сдвиги проявляются повышенным уровнем регулирования сосудодвигательного центра в момент психического напряжения [1]. Наше исследование показало, что в первой группе артериальная гипертензия была выделена отдельным, самостоятельным фактором, что предполагает вероятность ее развития независимо от других соматических заболеваний, вероятно, под влиянием психических, генетических и иных факторов. Также в обследованной группе развитие артериальной гипертензии было в меньшей степени обусловлено возрастом, чем другие рассмотренные заболевания, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мер.

В рамках нашего исследования анализ данных группы пациентов 80 лет и более ( $n=264$ ) выявил следующее:

- факторы 1–3 остались без изменений, подтверждая связь социальных факторов с двигательными функциями, нарушениями сенсорного восприятия и сна, а также взаимосвязь большинства возрастных заболеваний;

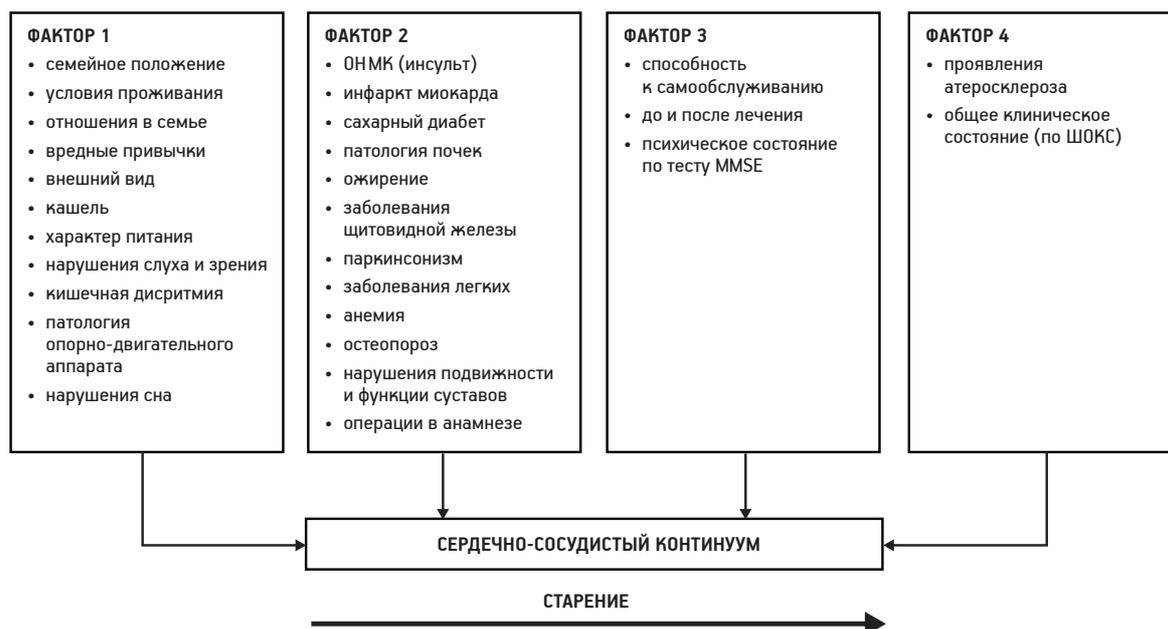
- структура фактора 5 свидетельствовала о взаимообусловленности артроза и остеохондроза, причем влияние пола респондентов на развитие этих заболеваний стало менее выраженным;

- фактор 6 в данной группе включал только возраст, не связанный с другими показателями, что, вероятно, указывает на более сильное влияние генетических и иных факторов на состояние респондентов, чем число прожитых лет. При этом не было выявлено корреляции вероятности развития слабоумия и возраста, как в общей выборке. Эти данные подтверждают закономерности, описанные выше.

### Заключение

В гериатрической практике особенно трудной проблемой являются синтропии заболеваний — такие полипатии, когда заболевания взаимосвязаны, имеют совместные или близкие этиологические и/или патогенетические факторы. Актуальными и малоизученными являются интерферирующие синтропии, при которых заболевание, возникшее на фоне предыдущего, утяжеляет его течение. Сталкиваясь в повседневной гериатрической практике с множественной патологией, гериатры нередко испытывают затруднения в оценке патогенетических взаимоотношений имеющихся у больного нескольких заболеваний. При этом возникает необходимость решения, являются ли заболевания сопутствующими, фоновыми или патогенетически взаимосвязанными, что определяет как правильную гериатрическую оценку пациента и формулировку диагноза, так и статистическую регистрацию заболеваемости, а главное — врачебную тактику.

Полученные данные позволили схематично представить механизмы и степень влияния разных групп факторов на развитие возраст-



Группы факторов и степень их влияния на развитие возрастных изменений сердечно-сосудистого континуума

ассоциированной патологии сердечно-сосудистой системы (рисунк). Эти результаты позволяют, на наш взгляд, сформулировать общие закономерности развития возраст-ассоциированных заболеваний. Во-первых, сенсорные нарушения, изменения функции опорно-двигательного аппарата и нарушения сна следует расценивать индивидуально в совокупности с социальными характеристиками и условиями жизнедеятельности пациента. Во-вторых, лечение большинства возраст-ассоциированных заболеваний требует учета коморбидности. В-третьих, с возрастом увеличивается вероятность развития деменции, однако ее развитие отнюдь не является неизбежной характеристикой старости. В-четвертых, развитие артериальной гипертензии в меньшей степени обусловлено возрастом, чем другие рассмотренные заболевания. Мы полагаем, что выявленные закономерности согласуются с результатами других авторов, а также подтверждают необходимость проведения дальнейших углубленных исследований возраст-ассоциированной коморбидности.

### Литература

1. Амосов Н. М. Преодоление старости. М.: Будь здоров!, 1996.
2. Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клин. мед. 2009 № 12. С. 69–71.
3. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
4. Стюарт-Гамильтон Я. Психология старения. СПб.: Питер, 2002.
5. Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.
6. AHA/NKF. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease // *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 1083–1087.
7. Aronow W. S. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // *Amer. J. Card.* 2000. Vol. 86. P. 1142–1143.
8. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): Chronic diseases and associated risk factors in Australia, 2006. Canberra, ACT; 2006.
9. Berenguer M., Wright T. L. Viral Hepatitis In.: Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2002.
10. Bürkle A., Caselli G., Franceschi C. et al. Pathophysiology of aging, longevity and age related diseases // *Immunity & Aging*. 2007. Vol. 4. P. 4.
11. Caughey G. E., Vitry A. I., Gilbert A. L. et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Publ. Hlth*. 2008. Vol. 8. P. 221.
12. Gonzalez A., Kremers H. M., Crowson C. S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 64–69.
13. Hestad K., Ellestem B., Klove H. Neuropsychological assessment in old age // In: I. H. Nordhus, G. R. VandenBos, S. Berg and P. Fromholt (eds). *Clinical Geropsychology*. Washington, DC: American Psychological Association, 1998. P. 259–288.
14. Kermis M. D. The Psychology of Human Aging: Theory, research and practice. Boston: Allyn and Bacon, 1983.
15. Smyer M. A., Qualls S. H. Aging and mental health. Oxford: Blackwells, 1999.
16. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // *J. clin. Epidem.* 1998. Vol. 51. № 5. P. 367–375.
17. White L. R., Cartwright W. S., Cornoni-Huntley J. et al. Geriatric epidemiology // In: C. Einsdorfer (ed.). *Annual Review of Gerontology and Geriatrics*, 6. New York: Springer, 1986.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 563–568

V. A. Kupriyana<sup>1</sup>, A. G. Zakharchuk<sup>2</sup>, S. V. Zhrebtsov<sup>1</sup>, I. M. Spivak<sup>1</sup>, D. L. Spivak<sup>3</sup>

#### THE FACTOR ANALYSIS RESULTS OF THE RELATIONSHIP OF SOCIO-DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS WITH THE LIKELIHOOD OF IDENTIFYING AGE-RELATED DISORDERS IN THE POPULATION IN NORTH-WESTERN RUSSIA

<sup>1</sup> Institute of Cytology, RAS, 4 pr. Tikhoretsky, St. Petersburg 194064; <sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; <sup>3</sup> Institute for Human Brain, RAS, 9 ul. Akad. Pavlova, St. Petersburg 197376

By using the method of factor analysis (principal component method) the determinants of disease in elderly and senile patients were searched with an estimate of their influence degree in the population of the North-West Russia. The data from medical records of 712 patients of both sexes aged 59 to 98 years were analyzed. The factor 1 proved to be associated with: marital status, living conditions, family relationships, bad habits, appearance, cough, diet, hearing and vision, laxatives, joint health, ability to move and sleep disturbances. Factor 2 combined diseases of older: cerebral stroke, myocardial infarction, cardiac arrhythmia, diabetes, kidney disease, obesity, thyroid disease, Parkinson's disease, lung disease, anemia, arthritis, osteoporosis, the number of surgeries and joint diseases. The factor 3 was found to self-association ability before and after admission to the assessment of the patients' mental state for MMSE test after admission. It is concluded that the development of age-related (especially the musculoskeletal system pathology) is associated with social characteristics and living conditions of patients, and treatment of the most age-related diseases requires consideration of comorbidity.

**Key words:** cardiovascular continuum, chronic heart failure, aging factors, polymorbidity, age-related diseases

А. С. Башкирёва<sup>1,2</sup>, В. П. Шестаков<sup>2</sup>, А. А. Свинцов<sup>2</sup>, Т. С. Чернякина<sup>1,2</sup>,  
Г. И. Чернова<sup>2</sup>, Е. А. Богданов<sup>3</sup>

## АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ИНВАЛИДОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: angel\_darina@mail.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; <sup>3</sup> Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу, 195046 Санкт-Петербург, ул. Ржевская, 18

Представлен сравнительный анализ материалов федерального государственного статистического наблюдения о социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов в нестационарных и полустационарных учреждениях Российской Федерации, включающий данные за 2006–2011 гг. о числе организаций, оказывающих медико-социальные услуги, численности обслуженных лиц, количестве штатных должностей персонала. Показана динамика сокращения численности социально-оздоровительных центров и специальных домов для одиноких престарелых в РФ за 2006–2011 гг., приводящая к сокращению мест и числа обслуженных лиц. Проанализированы данные о деятельности стационарных учреждений социального обслуживания для граждан пожилого возраста и инвалидов, а также о численности обслуженных лиц в динамике за 2009–2011 гг. Проведенные аналитические исследования свидетельствуют о том, что одним из путей решения проблем реформирования системы социального стационарного обслуживания в РФ является оптимизация структуры учреждений, реорганизация конечной сети, реконструкция действующих и строительство новых зданий.

**Ключевые слова:** социальная геронтология, граждане пожилого возраста, инвалиды, медико-социальное обслуживание, нестационарные социальные учреждения, стационарные социальные учреждения, реабилитация

Возрастающие темпы постарения населения, специфические изменения его возрастной структуры, существенное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста на фоне снижения численности трудоспособного населения вносят серьезные коррективы в разработку государственных программ в рамках реформирования геронтосоциальной политики Российской Федерации [11].

Согласно современным концепциям успешного и продуктивного старения, учитывающим

потребности лиц пожилого и старческого возраста, необходимо усовершенствование механизмов взаимодействия властей, социальных учреждений и некоммерческих организаций для повышения количества и качества предоставляемых медико-социальных услуг населению старших возрастных групп. Государство и общество должны быть заинтересованы в том, чтобы как можно больше лиц пожилого и старческого возраста превращались из социально зависимых в людей самостоятельных «возможностей», то есть к осуществлению на практике лозунга «Пожилые не обуза, а ресурс» [2, 5]. В этой связи особую актуальность приобретают вопросы реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов, их социальная адаптация и интеграция в семью и общество [1, 3, 7, 10]. Реализация данного подхода предполагает оптимизацию существующих моделей геронтологических резиденций, повышение доступности оказываемых услуг путем создания инновационной сети социальной поддержки пожилого населения и инвалидов с вовлечением государственной и негосударственной форм обслуживания [6].

Одним из значимых шагов в этом направлении стал План мероприятий «Повышение эффективности и качества услуг в сфере социального обслуживания населения (2013–2018 гг.)», утвержденный Министерством труда и социальной защиты РФ 29 декабря 2012 г. в виде так называемой «дорожной карты» [8]. В нем предусмотрен детальный анализ положения дел в сфере социального обслуживания пожилых граждан, выявление существующих проблем и подготовка комплексных предложений по повышению качества социального обслуживания в субъектах РФ, а также определе-

ны контрольные показатели успешной реализации «дорожной карты».

Цель настоящей работы — анализ и оценка деятельности нестационарных (полустационарных) и стационарных учреждений и служб существующей системы социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в РФ для разработки предложений по ее совершенствованию.

В задачи исследования входило изучение структуры сети и штатной численности учреждений социального обслуживания населения, динамики заполнения вакантных должностей, объема предоставленных социальных услуг гражданам, обратившимся за их получением в учреждения социального обслуживания всех форм собственности. В работе использована методология научно-теоретического анализа, системного и комплексного анализа статистических показателей, математико-статистические методы расчета, методы наблюдения и сравнения.

На первом этапе исследований проведен анализ материалов федерального государственного статистического наблюдения в динамике за 2006—2011 гг., характеризующих деятельность нестационарных и полустационарных учреждений социального обслуживания (форма № 6-собес «Сведения о социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов»), к которым относятся учреждения (отделения) социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов на дому, учреждения (отделения) срочного социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов, оказывающие социально-консультативную помощь, специальные дома для одиноких престарелых (социальные квартиры), предоставляемые муниципальным жилищным фондом социального обслуживания. На втором этапе работы выполнен сравнительный анализ статистической формы № 3-собес, содержащей сведения о деятельности стационарных учреждений социального обслуживания для граждан пожилого возраста и инвалидов, а также численности обслуженных лиц за 2009—2011 гг.

Аналитические данные свидетельствуют о том, что в РФ в общем числе центров социального обслуживания населения наибольший удельный вес приходился на комплексные центры — 55,33 и 65,68 % в 2006 и 2011 гг., соответственно. Выявлено снижение численности центров социального обслуживания на 1,17 % в динамике за 6 лет. Следует отметить, что за изученный период

более чем в 13 раз уменьшилось число центров временного проживания, а также в 5,4 раза снизилась численность центров дневного пребывания ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим, в 2011 г. выявлено увеличение числа комплексных центров социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов на 17,15 % по сравнению с 2006 г. ( $p < 0,05$ ). Результаты анализа показали, что за 6 лет уменьшилось число отделений социального обслуживания на 15,39 %, в том числе дневного пребывания — на 24,11 %, временного проживания — на 15,42 %, выявлено снижение на 5,27 % численности центров и отделений социального обслуживания на дому ( $p < 0,01–0,05$ ). Установлено, что на одно обслуживаемое лицо приходилось в среднем 1,2 услуги в год. В числе обслуживаемых граждан мужчины составили в среднем 18,8 %, женщины — 81,2 %, причем наибольший удельный вес приходился на три возрастные группы в диапазоне 60—89 лет в динамике за 2006—2011 гг.

Анализ статистических материалов показал увеличение доли инвалидов с 49,48 % в 2006 г. до 52,53 % в 2011 г. среди всех граждан, получивших социальные услуги, среди них преобладали инвалиды II группы ( $p < 0,05$ ). Удельный вес инвалидов II группы составил 74,43 % в 2006 г. и 71,63 % в 2011 г. Отмечено, что доля обслуженных граждан пожилого возраста и инвалидов, проживающих в сельской местности, находилась на уровне 44,28—45,86 % за весь период наблюдения.

По материалам федерального государственного статистического наблюдения установлено, что в целом по РФ за 2006—2011 гг. произошло сокращение числа специализированных отделений социально-медицинского обслуживания на дому на 21 % и, как следствие, на 27,91 % уменьшилось число обслуженных лиц ( $p < 0,05$ ). Среди общего числа клиентов этих отделений удельный вес мужчин составлял в 2006 г. 23 %, в 2011 г. — 21,57 %, чаще всего за помощью обращались мужчины 60—74 лет. Самой обслуживаемой группой были женщины 80—89 лет, их численность увеличилась с 30,74 % в 2006 г. до 34,98 % в 2011 г. Аналитические исследования показали, что среди инвалидов, клиентов этих отделений, преобладали инвалиды II группы (41—43 %). Доля инвалидов I группы находилась на уровне 19 % за весь период наблюдения. Удельный вес инвалидов III группы увеличился с 4,75 % в 2006 г. до 6,05 % в 2011 г. Следует отметить уменьшение числа обслуженных граждан из сельской местности — с 36,73 % в 2006 г. до 31,59 % в 2011 г. Установлен тот факт,

что в 2011 г. по сравнению с 2006 г. в 6,28 раза снизилась численность граждан пожилого возраста и инвалидов, ожидающих своей очереди для принятия на обслуживание специализированными отделениями.

В службах срочного социального обслуживания за изученный период прослеживалась тенденция сокращения числа отделений в среднем на 5,18 % в год. В то же время, несмотря на сокращение числа отделений, за 6 лет на 10,56 % увеличилась численность граждан пожилого возраста и инвалидов, обслуженных за год, на 26,78 % выросло число услуг, оказанных за год и, соответственно, в 3,65 раза (в расчете на одно учреждение) увеличилась численность работников, непосредственно осуществляющих прием граждан ( $p < 0,01-0,05$ ).

В 2011 г. в РФ по сравнению с 2006 г. на 26,98 % увеличилось число социально-реабилитационных центров, на 7,24 % возросло число мест в этой категории реабилитационных учреждений и, как следствие, в 3 раза увеличилась численность граждан пожилого возраста и инвалидов, обслуженных за год ( $p < 0,01-0,05$ ). Вместе с тем, за период наблюдения на 13,63 % уменьшилось число социально-оздоровительных центров, на 15,38 % — численность обслуженных за год лиц в этом типе нестационарных учреждений.

Результаты углубленного анализа показали снижение за 6 лет числа специальных домов для одиноких престарелых в 2,4 раза, домов со службами социально-бытового назначения — на 22,5 %. В социальных квартирах в среднем проживало по 1–2 человека в квартире. Численность социальных квартир, в которых проживали граждане пожилого возраста и инвалиды, сократилась за изученный период в 2,6 раза и в 2011 г. составила 38,6 % от числа квартир в 2006 г. Соответственно, число проживающих в них одиноких престарелых уменьшилось в 2,5 раза, составив в 2011 г. 39,6 % от всех проживающих в них в 2006 г. ( $p < 0,05$ ).

Материалы федерального государственного статистического наблюдения свидетельствуют о том, что удельный вес лиц, получивших помощь в специализированных отделениях социально-медицинского обслуживания и отделениях на дому, составлял в 2006 г. 31,9 %, в 2011 г. — только 21,8 % от числа лиц, проживающих в социальных квартирах. Численность лиц, обслуженных этими отделениями, из всех лиц, проживающих в социальных квартирах, уменьшилась в 2011 г. в 3,7 раза по сравнению с 2006 г. ( $p < 0,05$ ).

Анализ штатных должностей в системе социального обслуживания выявил тенденцию к сокращению их числа и неполную занятость персонала. Удельный вес занятых должностей в 2006 г. составил 96,59 %, в 2011 г. — 95,64 %. Показатель укомплектованности штатных должностей всего персонала учреждений социального обслуживания в 2006 г. составил 98,99 %, в 2011 г. — 92,76 %. За исследуемый период выявлено уменьшение числа штатных должностей персонала на 14,21 %, в том числе должностей специалистов по социальной работе — на 38,6 %, социальных работников — на 40,31 %. В то же время, отмечено увеличение числа врачебных должностей на 45 %, среднего медицинского персонала — на 20 %.

Следует отметить, что число социальных служб, основанных на иных формах собственности, за 6 лет уменьшилось в 2 раза на фоне значительного роста численности работников этих служб (в 6,36 раза). Доля граждан пожилого возраста, проживающих в сельской местности, среди обслуженных лиц выросла более чем в 6 раз ( $p < 0,05$ ).

На втором этапе был проведен сравнительный анализ материалов федерального государственного статистического наблюдения в динамике за 2009–2011 гг., характеризующих деятельность стационарных учреждений социального обслуживания для граждан пожилого возраста и инвалидов, а также численность обслуженных лиц. Полученные данные показали, что в РФ в 2009 г. действовал 481 психоневрологический интернат, где оказывали реабилитационные услуги для взрослых, в них находились 136 615 граждан пожилого возраста и инвалидов, в 2010 г. — 502 подобных учреждения обслуживали 139 624 человека, в 2011 г. — функционировало 488 учреждений, в которых проходили реабилитацию 141 101 пожилой гражданин и инвалид. На долю психоневрологических домов-интернатов приходилось в 2009 г. 32 %, в 2010 г. — 34 %, в 2011 г. — 34,5 % от общего числа стационарных учреждений социального обслуживания.

Традиционно в системе социального обслуживания населения особое внимание уделяют обеспечению жизнедеятельности стационарных учреждений, оказывающих реабилитационные услуги, качеству предоставляемых ими медицинских услуг, соблюдению лечебно-трудовой, бытовой и профессиональной реабилитации. Государственные статистические данные свидетельствуют о неудовлетворительном состоянии определенной части психоневрологических интернатов. В 2009 г.

30,3 % зданий требовало реконструкции, в 2010–2011 гг. значительная часть зданий была отремонтирована. Удельный вес зданий, находящихся в аварийном состоянии, в 2009 г. составил 6 %, в 2010–2011 гг. их доля снизилась. Удельный вес ветхих зданий в 2009 г. составил 18,5 %, в 2010–2011 гг. наблюдали некоторое уменьшение их числа. Несмотря на то, что в динамике за 2009–2011 гг. отмечено снижение доли аварийных и ветхих зданий, а также домов, требующих реконструкции, подобные здания все еще эксплуатируются, что создает определенные проблемы: в таких домах трудно обеспечить процессы адаптационного и реабилитационного характера, нормальный образ жизни граждан пожилого возраста и инвалидов, особенно в период, непосредственно следующий за поступлением в стационарные учреждения социального обслуживания.

Анализ штатных должностей персонала стационарных учреждений психоневрологического профиля выявил их увеличение в 2011 г. по сравнению с 2009 г. на 9 372,58 должностей, что составило 10,07 %. Установлено, что доля занятых врачебных должностей от числа штатных в 2009 г. составляла 67,85 %, в 2010 г. увеличилась до 77,64 %, а в 2011 г. уменьшилась по сравнению с 2010 г. до 74,12 %. Должности среднего медицинского персонала в 2009 г. были заняты на 85,74 %, в 2010 г. — на 86,57 %, в 2011 г. доля занятых должностей существенно снизилась до 62,97 %. Наблюдали неполную обеспеченность врачами и медицинскими сестрами стационарных учреждений психоневрологического профиля для взрослых, что ухудшало качество обслуживания, так как медицинский персонал в таких учреждениях не в полной мере мог проводить реабилитационные мероприятия, оценивать их эффективность и по результатам давать индивидуальные рекомендации, внося коррективы в индивидуальную программу реабилитации.

Важной особенностью стационарных учреждений является социальная реабилитация и адаптация лиц пожилого возраста и инвалидов к условиям проживания в домах-интернатах. Результаты анализа материалов федерального государственного статистического наблюдения, содержащих сведения о численности должностей социальных работников, показали весьма низкую обеспеченность специалистами по социальной работе. В стационарных учреждениях социального обслуживания в 2009 г. из всех штатных должностей, предусмотренных в данных учреждениях, доля социальных

работников составляла 0,54 %, в 2010 и 2011 гг. произошло незначительное увеличение удельного веса этих сотрудников до 0,68 и 0,73 %, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Специфика работы с гражданами пожилого возраста и инвалидами в стационарных условиях пребывания предусматривает разнообразие реабилитационных технологий, начиная с обучения элементарной профессии до восстановления профессиональных навыков и коммуникативных способностей с возможностью последующей интеграции в общество. Анализ трудоустройства лиц, находящихся в психоневрологических учреждениях РФ, позволил установить, что в 2009 г. было трудоустроено 0,21 % от общего числа граждан, находящихся в данном типе учреждений. В 2010 г. удельный вес трудоустроенных граждан снизился в 2 раза — до 0,11 %. В 2011 г. по сравнению с 2010 г. сохранялась тенденция к снижению данного показателя до 0,08 %. Таким образом, доля трудоустроенных граждан в динамике за три года снизилась более чем в 2 раза — с 0,21 % в 2009 г. до 0,08 % в 2011 г. и в целом, на протяжении изученного периода, оставалась существенно низкой.

Результаты анализа численности граждан пожилого возраста и взрослых инвалидов, находящихся в психоневрологических стационарных учреждениях РФ, которые по заключению врача могли работать (заниматься), показали, что удельный вес таких граждан среди общего числа лиц пожилого возраста и инвалидов в 2009 г. составил 31,8 %, в 2010 г. увеличился до 32,5 %, в 2011 г. — до 32,8 %. Среди граждан, способных к работе (занятиям), удельный вес лиц, занятых трудовой деятельностью, в психоневрологических учреждениях оставался довольно высоким на протяжении изученного периода и составил в 2009 г. 78,6 %, в 2010 г. был незначительно выше — 79,4 %, а в 2011 г. снизился до 77,1 %.

Таким образом, в системе социального обслуживания населения в РФ за период с 2006 по 2011 г. прослеживалось сокращение числа социально-оздоровительных центров и специальных домов для одиноких престарелых, что, в свою очередь, привело к сокращению мест и численности обслуженных ими лиц за год. Из этого следует, что произошло повышение нагрузки на каждый специальный (социальный) дом. Отрицательная динамика выявлена по показателю доли граждан пожилого возраста и инвалидов, получавших услуги в отделениях социального обслуживания на дому и специализированных отделениях социально-

медицинского назначения, из числа лиц, проживавших в социальных квартирах.

Несмотря на уменьшение числа организаций, оказывающих социальную помощь, возросла численность граждан пожилого возраста и инвалидов, получивших услуги в учреждениях социальной защиты всех форм собственности. Увеличение доли данной категории граждан в 2011 г. является положительным результатом, приближающимся к контрольному показателю, рекомендованному в «дорожной карте» в 2013 г. Министерством труда и социальной защиты РФ.

Установлено, что удельный вес негосударственных организаций в общем числе учреждений всех форм собственности, оказывающих социальные услуги, уменьшился более чем в 2 раза и отличался от контрольного показателя Минтруда России более чем в 3 раза. Следует отметить снижение доли граждан пожилого возраста и инвалидов, получивших услуги в негосударственных учреждениях социального обслуживания. Следовательно, для удовлетворения потребностей пожилых граждан и инвалидов в социальных услугах, отвечающих современным требованиям, целесообразно проведение реформирования и модернизации системы социальной защиты населения с определением четких критериев эффективности работы геронтологических резиденций для каждой возрастной и социальной групп. Первостепенными задачами являются: оптимизация структуры и штатной численности социальных учреждений, развитие рынка медико-социальных услуг путем расширения круга учреждений разных организационно-правовых форм с преимущественной ориентацией на предоставление социальных услуг на дому по желанию граждан. Особое внимание следует уделять качеству социального обслуживания на дому, направленного на поддержание автономии и функциональной независимости, личностной компетенции и независимого проживания пожилых граждан и инвалидов в соответствии с концептуальной политикой старения, определенной Мадридским международным планом действий по проблемам старения [4].

Полученные данные позволили обосновать необходимость принятия мер, направленных на расширение сети разных категорий реабилитационных учреждений для ликвидации очереди в них; совершенствование системы кадрового обеспечения специалистами для повышения занятости имеющих штатных должностей и эффективности реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов; формирование региональных систем реабилитации

с учетом территориальных особенностей субъектов РФ; создание системы скрининга и мониторинга качества жизни, потребностей в уходе и повседневной деятельности лиц пожилого, старческого возраста и инвалидов, в том числе для расчета необходимых ресурсов и видов медико-социальной помощи и поддержки; применение современных геронотехнологий активации и оздоровления пожилых граждан и инвалидов внутри системы медико-социального обслуживания, дальнейшее развитие инновационных форм их реабилитации для повышения самооценки своих возможностей, успешной социальной адаптации, интеграции в семью и общество.

Усиление государственной социально ориентированной политики, возрастающая потребность в разных направлениях реабилитации и развитие учреждений социального обслуживания населения требуют совершенствования правовых, организационных и методических мер при формировании целевых муниципальных, областных и федеральных программ по созданию оптимальных условий реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов [9].

## Литература

1. Бондарь В. В. Социокультурная адаптация и реабилитация граждан пожилого возраста и инвалидов // В сб.: Материалы науч.-практич. конф. «Социокультурная реабилитация, адаптация инвалидов и пожилых людей и защита их гражданских прав в современном обществе». М., 2011. С. 54–57.
2. Голубева Е. Ю., Данилова Р. И. Оценка потребности в уходе/обслуживании как ключевая составляющая планирования услуг для лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2009. Т. 15. № 12. С. 23–27.
3. Григорьева И. А. Приоритеты социальной политики: пожилые люди // Журн. социол. и соц. антропол. 2005. Т. 8. № 3. С. 131–145.
4. Данилова Р. И., Голубева Е. Ю. Геронтосоциальная работа в контексте российской культуры и рекомендаций Мадридского плана действий по проблемам старения // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20. № 2. С. 129–134.
5. Данилова Р. И., Голубева Е. Ю. Социокультурная модель геронтосоциальной работы по повышению качества жизни пожилого населения // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20. № 4. С. 123–127.
6. Данилова Р. И., Голубева Е. Ю. Модель взаимодействия государственных и негосударственных структур в системе социального обслуживания/ухода за пожилыми людьми в России // Клиническая геронтология. 2009. Т. 15. № 12. С. 3–8.
7. Дымочка М. А. Современные аспекты организации и пути повышения качества осуществления медико-социальной экспертизы: Информ. письмо. М., 2009.
8. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 декабря 2012 г. № 650 «Об утверждении плана мероприятий (“дорожной карты”) “Повышение эффективности и качества услуг в сфере социального обслуживания населения (2013–2018 гг.)”».

9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 18 января 2013 г. № 21 «О методических рекомендациях по разработке органами исполнительной власти субъектов РФ планов мероприятий (региональных “дорожных карт”) “Повышение эффективности и качества услуг в сфере социального обслуживания населения (2013–2018 гг.)”».

10. Пузин С. Н., Лаврова Д. И., Дымочка М. А. и др. Современное состояние медико-социальной реабилитации // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2008. № 2. С. 3–4.

11. Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики» (Собрание законодательства РФ, 2012, № 19, ст. 2334).

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 3. P. 569–574

*A. S. Bashkireva<sup>1,2</sup>, V. P. Shestakov<sup>1</sup>, A. A. Svintsov<sup>1</sup>, T. S. Chernyakina<sup>1,2</sup>, G. I. Chernova<sup>1</sup>,  
E. A. Bogdanov<sup>3</sup>*

**AN ANALYSIS OF THE STATE OF SOCIAL SERVICES FOR ELDERLY CITIZENS AND DISABLED PERSONS  
IN RUSSIAN FEDERATION**

<sup>1</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015, Russia; e-mail: angel\_darina@mail.ru; <sup>2</sup> G. A. Albrecht Saint-Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled Persons, 50 ul. Bestuzhevskaya, St. Petersburg 195067; <sup>3</sup> The head office of medical and social assessment for the city of Saint-Petersburg, 18 ul. Rzhnevskaya, St. Petersburg 195046

A comparative data analysis of the federal statistical survey of social services for the elderly citizens and disabled persons in outpatient departments and day hospitals in Russian Federation was submitted. It included the data on the number of organizations providing social services, the number of individuals served, the number of full-time staff positions for the years 2006–2011. It had been revealed that during this period the number of social rehabilitation centers, health centers and hospices for the elderly citizens were reduced in Russia that in turn caused the significant decrease of hospital beds and persons served per year. The data on the activities of hospitals and residential institutions in social services system for the elderly citizens and disabled persons, as well as the number of persons served over the period of 2009–2011 had been analyzed. Analytical results thus obtained shown that one of the new approaches in solving these sociogerontological problems on system management of outpatient departments, day hospitals and residential institutions in Russia are an optimization of the institutional structure, reorganization of hospital beds capacity, refurbishment of present and construction of new buildings.

**Key words:** *social gerontology, elderly citizens, disabled persons, social services, outpatient departments, residential institutions, rehabilitation*