

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ФЕНОМЕНА ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ

Е. Матюхина, кандидат медицинских наук,
В. Голубева, доктор биологических наук,
Л. Дровникова,
М. Якушин, доктор медицинских наук,
Е. Терешина, доктор биологических наук
 Московский медицинский институт «РЕАВИЗ»
E-mail: 5409316@mail.ru

Проведен сравнительный анализ биохимических показателей крови у долгожителей и пациентов старше 85–89 лет. У большинства долгожителей показатели липидного метаболизма находились в пределах нормы, а частота встречаемости гиперхолестеринемии и гиперфибриногенемии оказалась достоверно меньше, чем в группе лиц 85–89 лет. Проанализированы факторы, определяющие развитие деменции после 85 лет.

Ключевые слова: геронтология, гериатрия, старческий возраст, долгожители, хроническая ишемия головного мозга, холестерин, фибриноген, триглицериды, остаточный азот, мочевины.

В США и ряде европейских стран долгожителями считают людей в возрасте старше 85 лет, в то время как в России и по классификации ВОЗ – старше 90 лет. Ни в одном из доступных источников нам не встретилось аргументированного обоснования порога долгожительства, в связи с чем мы попытались систематизировать различия биохимических показателей крови, данных инструментального обследования и заболеваемости у долгожителей и пациентов 85–89 лет.

Проведен комплексный анализ показателей компьютерной томографии (КТ) головного мозга пациентов 65–99 лет с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) во взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями. Всего под наблюдением находились 489 пациентов старше 85 лет.

В 1-ю группу вошли 103 пациента 90–99 лет: 38 (36,8%) мужчин и 65 (63,2%) женщин, во 2-ю – 274 пациента 85–89 лет: 56 (20,4%) мужчин и 218 (79,6%) женщин. Кроме того, были сформированы 2 дополнительные группы (3-я и 4-я). В 3-ю группу вошли 57 пациентов 75–84 лет: 23 (40,3%) мужчины и 34 (59,7%) женщины, в 4-ю – 55 пациентов 65–74 лет: 29 (52,7%) мужчин и 26 (47,3%) женщины (табл. 1).

Соотношение между числом мужчин и женщин в группе 90–99-летних составило 1:1,7, в группе 85–89-летних – 1:3,8. В обеих группах число мужчин и женщин было практически одинаковым.

КТ головного мозга проведена 75 пациентам 1-й груп-

пы, 128 – 2-й, 39 – 3-й и 30 – 4-й. Пациенты 3-й и 4-й групп, кроме 4-й, не имели патологии вещества головного мозга, линейные размеры ликворной системы не превышали у них нормальных значений.

Пациенты 1-й (90–99 лет) и 2-й (85–89 лет) групп были подразделены на 5 подгрупп по степени выраженности проявлений энцефалопатии или ХИГМ: 1а – без ХИГМ, 1б – ХИГМ I степени (ХИГМ I), 1в – ХИГМ II степени (ХИГМ II), 1г – ХИГМ III степени (ХИГМ III), 1д – ХИГМ II или ХИГМ III с когнитивными нарушениями (КН). Критериями для постановки диагноза являлись жалобы, анамнестические данные, данные клинического осмотра, нейропсихологического тестирования по шкале MMSE и специфические паттерны, обнаруживаемые при нейровизуализации.

Мы проанализировали частоту сопутствующих заболеваний у пациентов 1-й и 2-й групп: артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий (ФП), постинфарктного кардиосклероза (ПИК) в зависимости от стадии ХИГМ; разница была незначительной, что послужило поводом к объединению пациентов в одну группу (рис. 1).

АГ встречалась с высокой частотой во всех подгруппах, а в подгруппе с КН – у всех без исключения пациентов, что совпадает с данными альтернативных источников [1]. С увеличением частоты АГ утяжеляется степень ХИГМ (см. рис. 1).

ФП также чаще всего встречалась у пациентов с КН (30,4±10,0%), с минимальной частотой – в подгруппе с ХИГМ I (8,7±4,2%).

Частота ПИК линейно возрастала по мере прогрессирования ХИГМ: от 4,5±3,0% при ХИГМ I до 50,6±10,9% при ХИГМ с КН.

Согласно данным анализа лабораторных показателей, некоторые из них зависели от стадии ХИГМ, причем в 1-й и 2-й группах обнаружены однотипные закономерности в отношении уровней фибриногена, мочевины и остаточного азота. Уровень фибриногена был повышен у 55,3±9,9% пациентов без ХИГМ (рис. 2), а при ХИГМ III и ХИГМ с КН – уже соответственно у 80,7±6,3 и 80,5±11,5%. При сравнении больных без ХИГМ с пациентами с ХИГМ III получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в частоте встречаемости повышенного уровня фибриногена при прогрессировании стадии ХИГМ.

По данным зарубежных авторов [2], высокий уровень фибриногена имеет достоверную положительную связь с инсультом у лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Согласно полученным нами данным, увеличение частоты встречаемости повышенного уровня фибриногена по мере прогрессирования ХИГМ имеет положительную связь с ухудшением состояния белого вещества головного мозга и

Таблица 1
 Распределение пациентов по полу и возрасту

Группа	Число пациентов; абс. (%)	Средний возраст, годы		Распределение по полу, абс. (%)	
		м.	ж.	м.	ж.
1-я (90–99 лет)	103 (21,2)	91,8±0,4	91,4±0,2	38 (36,8)	65 (63,2)
2-я (85–89 лет)	274 (56,0)	86,6±0,2	86,8±0,1	56 (20,4)	218 (79,6)
3-я (75–84 лет)	57 (11,6)	79,6±0,5	79,3±0,6	23 (40,3)	34 (59,7)
4-я (65–74 лет)	55 (11,2)	70,4±0,5	70,8±0,5	29 (52,7)	26 (47,3)

расширением боковых и III желудочков мозга при ХИГМIII (особенно в 1-й группе). Достоверной связи между повышением уровня фибриногена и частотой встречаемости территориальных инфарктов головного мозга, а также лакунарных очагов нами не обнаружено. Частота инфарктов головного мозга была невысокой: в группе с ХИГМIII – у 33,4±7,5% пациентов, в группе с КН – у 20,2±8,7%. Повышенный уровень фибриногена у долгожителей (65,9±5,0%) встречался достоверно реже ($p<0,05$), чем у пациентов 85–89 лет (77,7±2,9%), что совпадает с данными других авторов [3, 4] и указывает на повышение фибринолитической активности крови у долгожителей.

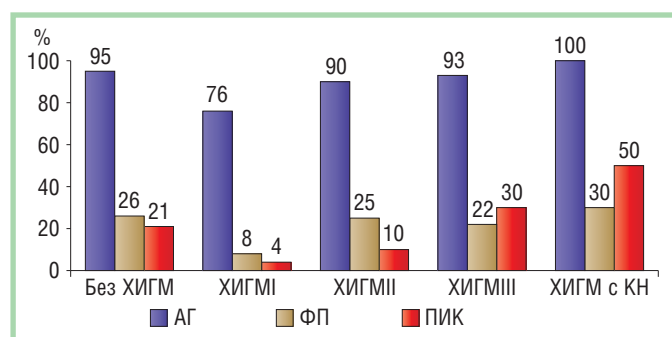


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с ХИГМ 85–99 лет

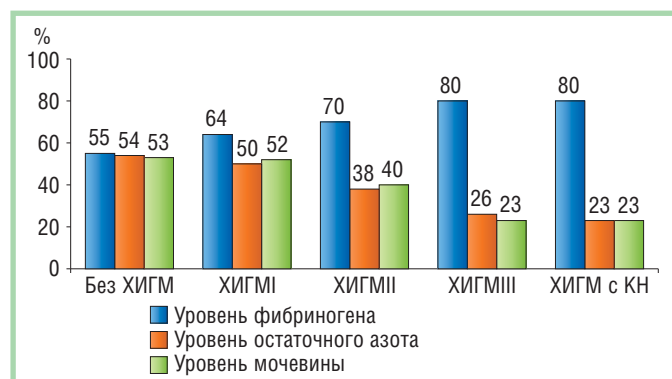


Рис. 2. Частота повышенных лабораторных показателей у пациентов с ХИГМ 85–99 лет

Достоверное снижение частоты встречаемости повышенных уровней остаточного азота и мочевины при прогрессировании ХИГМ мы предположительно связываем с сужением пищевого рациона (ограничение белковой пищи) и снижением двигательной активности пациентов, так как при этих состояниях уменьшается синтез мочевины печенью. Статистически значимые различия уровней мочевины и остаточного азота получены при сравнении пациентов без ХИГМ и с ХИГМIII (соответственно $p<0,01$ и $<0,05$), без ХИГМ и с ХИГМ с КН ($p<0,05$), с ХИГМI и с ХИГМIII (соответственно $p<0,01$ и $<0,05$), с ХИГМI и ХИГМ с КН ($p<0,05$).

В табл. 2 и 3 приведены средние уровни некоторых лабораторных показателей в 1-й и 2-й группах. Средние уровни фибриногена, мочевины и остаточного азота были повышены по отношению к норме у пациентов 1-й и 2-й групп независимо от стадии ХИГМ, средние уровни общего холестерина у пациентов 85–89 лет – в 2 подгруппах из 5.

При сравнении средних значений лабораторных показателей в 1-й и 2-й группах выявлено достоверное снижение уровней триглицеридов у долгожителей при ХИГМII ($p<0,001$). Достоверных различий средних величин лабораторных показателей при прогрессировании ХИГМ в этих группах нами не обнаружено.

Средние уровни общего холестерина и триглицеридов у долгожителей были в норме при всех стадиях ХИГМ. В возрасте 85–89 лет средние уровни триглицеридов также соответствовали норме вне зависимости от стадии ХИГМ, а уровни общего холестерина превышали норму в 2 подгруппах: без ХИГМ и с ХИГМI (см. табл. 3). У пациентов без ХИГМ в возрасте 85–99 лет не было территориальных инфарктов по данным КТ головного мозга, в то время как у пациентов с ХИГМI этого возраста была наибольшей (44,4±7,7%) частота территориальных инфарктов и лакунарных очагов. Достоверной связи между повышенным уровнем холестерина и наличием инфаркта головного мозга нам также не удалось выявить. Таким образом, уровень холестерина не является определяющим в прогнозе развития нарушения мозгового кровообращения.

Частота гиперхолестеринемии у 90–99-летних была достоверно ниже, чем у 85–89-летних: соответственно 31,1±5,3 и 47,6±4,4% ($p<0,05$), частота гипертриглицеридемии имела тенденцию к снижению у долгожителей по сравнению с таковой в группе 85–89-летних: соответственно 18,2±4,4 и 28,4±3,9% ($p>0,05$). Обращает на себя внимание то, что в обеих старших возрастных группах частота гиперхолестеринемии

Таблица 2

Средние величины лабораторных показателей в 1-й группе (90–99-летние) в зависимости от стадии ХИГМ (M±m)

Показатели, ммоль/л	Пациенты				
	без ХИГМ (n=12)	с ХИГМI (n=13)	с ХИГМII (n=23)	с ХИГМIII (n=15)	с ХИГМ с КН (n=10)
Уровни:					
фибриногена (норма: 2,0–4,0)	5,25±0,26	5,10±0,43	4,58±0,12	4,96±0,18	4,71±0,18
мочевины (норма: 1,7–8,3)	10,50±0,31	10,93±0,23	11,00±0,95	11,20±0,71	11,03±0,60
остаточного азота (норма: 13,4–26,6)	30,92±0,52	31,25±1,23	32,10±1,93	35,61±3,50	32,50±1,22
общего холестерина (норма: 3,0–5,7)	5,520±0,43	5,66±0,34	5,34±0,31	5,45±0,37	5,05±0,20
триглицеридов (норма: 1,0–1,5)	1,24±0,23	1,26±0,14	0,95±0,08*	1,09±0,09	1,23±0,07

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – различия достоверны при $p<0,001$.

Таблица 3

Средние величины лабораторных показателей во 2-й группе (85–89-летние) в зависимости от стадии ХИГМ (M±m)

Показатели, ммоль/л	Пациенты				
	без ХИГМ (n=14)	с ХИГМ I (n=29)	с ХИГМ II (n=50)	с ХИГМ III (n=25)	с ХИГМ с КН (n=10)
Уровни: фибриногена (норма: 2,0–4,0)	5,20±0,16	5,12±0,33	4,68±0,32	4,76±0,19	4,94±0,18
мочевины (норма: 1,7–8,3)	10,14±0,20	11,90±0,21	11,31±0,94	11,74±0,9	11,30±0,53
остаточного азота (норма: 13,4–26,6)	31,90±0,41	31,22±1,20	32,40±1,83	33,60±2,52	31,52±1,45
общего холестерина (норма: 3,0–5,7)	5,92±0,39	6,08±0,29	5,70±0,24	5,45±0,29	5,71±0,28
триглицеридов (норма: 1,0–1,5)	1,36±0,20	1,38±0,11	1,35±0,08*	1,36±0,12	1,48±0,16

и гипертриглицеридемии при ХИГМ с КН была меньше, чем в остальных подгруппах.

Анализ гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у пациентов 1-й и 2-й групп показывает, что частота гиперхолестеринемии имеет тенденцию к уменьшению по мере прогрессирования ХИГМ, при этом частота гипертриглицеридемии, напротив, увеличивается по мере прогрессирования заболевания (рис. 3).

Уровень триглицеридов больше, нежели уровень холестерина, отражает степень нарушения кровообращения головного мозга, а также вероятность дисгемических расстройств.

Данные литературы о роли фибриногена в развитии цереброваскулярных заболеваний у лиц старше 90 лет отрывочны и не всегда однозначны. Так, в работах М. Frisard и D. Mari отмечено парадоксальное гиперкоагуляционное состояние у 90-летних и 100-летних людей, если сравнивать их с более молодыми [5, 6]. Г. Алиджанова отмечает повышенный уровень фибриногена у мужчин-долгожителей в сравнении с таковым у более молодых пациентов [7].

Частота повышенного уровня фибриногена в нашем исследовании достоверно меньше в 1-й группе, чем во 2-й (p<0,05), что свидетельствует о больших компенсаторно-регуляторных возможностях организма долгожителей. Полученные нами данные о снижении частоты гиперфибриногенемии у пациентов старше 90 лет совпадают с данными других авторов [3, 4].

В нашем исследовании наблюдалось достоверное снижение частоты повышенных уровней остаточного азота и мочевины при прогрессировании ХИГМ, по всей видимости, связанное с уменьшением потребления белковой

пищи, снижением физической активности и ухудшением общего состояния. Повышенный уровень мочевой кислоты у долгожителей снижает риск развития КН, как показано в ряде работ, что согласуется с результатами наших исследований [7, 8].

Не обнаружено достоверной связи между гиперхолестеринемией и частотой инфарктов головного мозга у пациентов старше 85 лет, что свидетельствует о наличии специфических особенностей патогенеза цереброваскулярной патологии в старших возрастных группах.

По данным нашего исследования, у долгожителей АГ была более значима для развития ишемической болезни сердца, ХИГМ, инсультов и КН, чем гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, поскольку частота этих состояний у лиц 90–99 лет была достоверно меньше (p<0,05), чем у 85–89-летних, что совпадает с данными ряда исследователей [9–11]. У лиц 85–89 лет обнаружено приблизительно одинаковое значение атеросклероза и АГ для формирования очаговых изменений головного мозга, как и по данным исследования, проведенного у пожилых и престарелых лиц [12].

Итак, результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- у большинства пациентов 90 лет и старше средние показатели липидного метаболизма находились в пределах нормы, частота встречаемости гиперхолестеринемии и гиперфибриногенемии была достоверно меньше (p<0,05), чем у пациентов 85–89 лет, а частота гипертриглицеридемии имела тенденцию к снижению по сравнению с таковой у последних, что является важным условием успешного достижения долголетия; в возрасте 90 лет и старше в развитии и прогрессировании стенозирующих процессов в интракраниальных сосудах ведущую роль играет уровень триглицеридов, а не общего холестерина;
- полученные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о преобладающем влиянии на патогенез сосудистой мозговой недостаточности и сосудистой деменции не атеросклероза, а АГ и ФП, способствующих развитию лейкоареоза и лакунарных очагов.

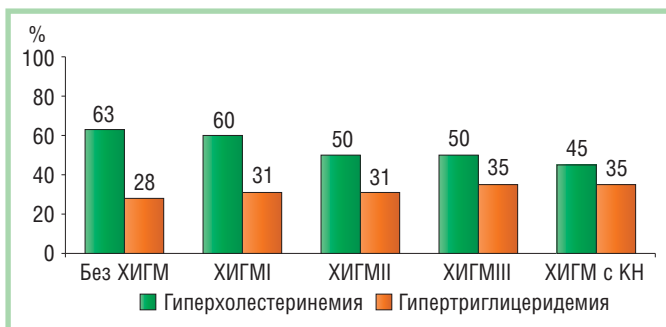


Рис. 3. Частота гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у пациентов 85–99 лет в зависимости от стадии ХИГМ

Литература

1. Семушкина Е.Г., Боголепова А.Н. Кардиальные нарушения и когнитивная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2013; 113 (2): 9–13.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Ж. ванн Гейн и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / СПб: Политехника, 1998; 370 с.

3. Далакишвили С.М., Бахтадзе Н.А., Никурадзе М.Д. Исследование личностных особенностей долгожителей // Психологический журнал. – 1989; 4: 94–103.

4. Румянцева М.Ю. Особенности течения и исходы сосудистых поражений у лиц старших возрастных групп (по данным геронтологического стационара). Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013; 160 с.

5. Frisard M., Rood J., Fang X. et al. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease: are nonagenarians protected? // Age. – 2009; 337: 2467.

6. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging // Exp. Geront. – 2008; 43: 66–73.

7. Алиджанова Х.Г., Кауров Б.А., Артемьева О.В. Долгожительство: социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты // Успехи геронтол. – 2010; 23 (4): 611–20.

8. Пименов Ю. С. Возрастные нормы показателей крови и костного мозга // Клин. лаб. диагностика. – 1993; 1: 3–14.

9. Данилов А.Н., Шульдяков В.А., Малинова Л.И. и др. Старение и долгожительство населения Поволжского района // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012; 8 (2): 242–7.

10. Никитин Ю.П., Бондарева З.Г., Отева Э.А. и др. Липидный состав сыворотки крови у здоровых и больных старческого возраста и долгожителей // Клин. медицина. – 1991; 6: 32–5.

11. Терешина Е.В., Плетенева О.П., Осокина Н.Е. и др. Дислипидемии в старших возрастных группах: гендерные различия // Атеросклероз. – 2013; 9 (1): 22–8.

12. Боровкова Т.А., Мякотных В.С. Лакунарные инфаркты головного мозга – проблема пожилого и старческого возраста // Известия Уральского государственного университета. Сер. 1. Проблемы образования, науки и культуры. – 2006; 20 (45): 279–85.

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF THE LONGEVITY PHENOMENON

E. Matyukhina, Candidate of Medical Sciences; **V. Goluberva**, Biol. D;

L. Drovnikova; **M. Yakushin**, MD; **E. Tereshina**, Biol. D

REAVIZ Moscow Medical Institute

Blood biochemical parameters were comparatively analyzed in long-livers and 85-89-year-old patients. In the majority of the long-livers, the lipid metabolic parameters were within the normal range and the incidence of hypercholesterolemia and hyperfibrinogenemia was significantly lower than that in the 85-89-year-old group. The determinants of the development of dementia after 85 years of age were analyzed.

Key words: gerontology, geriatrics, senile age, long-livers, chronic brain ischemia, cholesterol, fibrinogen, triglycerides, residual nitrogen, urea.