

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	8
Глава 1. Возрастные изменения основных органов и систем у пожилых	14
1.1. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы	14
1.2. Возрастные изменения центральной нервной системы	19
1.3. Возрастные изменения дыхательной системы	27
1.4. Возрастные изменения желудочно-кишечной системы	32
1.5. Возрастные изменения мочевыделительной системы	39
1.6. Возрастные изменения опорно-двигательного аппарата	43
Глава 2. Влияние старения на фармакокинетику лекарственных средств	46
2.1. Изменение всасывания и биодоступности лекарственных средств	48
2.2. Изменение объема распределения лекарственных средств	53
2.3. Печеночный метаболизм	58
2.4. Экскреция	65



Глава 3. Изменения фармакодинамики лекарственных средств у пожилых	69
Глава 4. Коморбидность, полипрагмазия и нежелательные лекарственные реакции у пожилых	80
Глава 5. Гериатрические синдромы	110
5.1. Старческая астения	111
5.2. Деменция и другие когнитивные расстройства	120
5.3. Приверженность лечению и когнитивные расстройства	135
Глава 6. Меры, направленные на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов	139
Глава 7. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов	150
7.1. Фармакотерапия артериальной гипертензии	153
7.2. Фармакотерапия сердечной недостаточности	173
7.3. Фармакотерапия аритмий	185
7.4. Фармакотерапия ишемической болезни сердца	201
Предметный указатель	222

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение длительности жизни человека — один из наиболее ожидаемых результатов прогресса человечества в целом в различных сферах деятельности. Длительность жизни коррелирует с уровнем благосостояния государства, бесспорно, наибольшие показатели характерны для стран Запада. Тем не менее тенденция затрагивает население всего мира, в XXI в. оно стареет с беспрецедентной скоростью. Пропорция лиц пожилого возраста ежегодно увеличивается на 2% [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число лиц в возрасте старше 65 лет возрастет до 8% от значения глобального населения Земли к 2030 г. и почти до 16% — к 2050 г. Согласно основным параметрам динамики структуры населения в европейских странах, к 2040 г. доля лиц старше 65 лет может превысить 40%, а «самых пожилых пожилых» (лиц старше 80–85 лет) составит к 2060 г. 10–15% [2].

Аналогичная тенденция наблюдается и в РФ. По данным федеральной службы государственной статистики в 2021 г., каждый седьмой гражданин относится к категории лиц старше 65 лет, что составляет 15,8% [3]. В структуре пожилого населения доминируют женщины, доля которых составляет 66,6%, при этом по мере старения данная тенденция усугубляется: в возрастной группе старше 85 лет численность женщин превышает численность мужчин уже в 3,2 раза. Лица 80 лет и старше являются в экономически развитых странах, включая РФ, самой быстро растущей группой населения. На 1 января



2021 г. численность населения РФ в возрасте 80 лет и старше составила 5 759 702 человека, из них в возрасте 100 лет и старше — 30 420 человек. В отличие от общей продолжительности жизни продолжительность здоровой жизни растет значительно медленнее [4]. Смерти предшествует все более длительный период морбидности и мультиморбидности [5].

Если медиана ожидаемой продолжительности жизни составляет в настоящее время в глобальном масштабе 71,4 года, а в европейском регионе — 76,8 года (European Commission, Horizon 2020), то медиана здоровой жизни значительно меньше и составляет 63,1 и 68 лет соответственно [6]. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни является глобальным показателем здоровья в популяции и определяется как количество здоровых лет, которые может прожить новорожденный с учетом возрастной смертности и возрастных уровней состояния здоровья. Разрыв между ожидаемой продолжительностью жизни и ожидаемой продолжительностью здоровой жизни представлен годами, прожитым с инвалидностью и сопутствующими хроническими заболеваниями, такими как депрессия, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, потеря зрения и слуха, сахарный диабет и др. Распространенность всех этих патологий повышается с возрастом, поэтому увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни происходит медленнее, чем увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Основной причиной потери здоровья у взрослых более чем в половине случаев являются хронические неинфекционные заболевания [7]. Для популяции пожилых людей характерно одновременное наличие нескольких хронических заболеваний — мультиморбидность. Согласно данным исследований, общая распространенность мультиморбидности у пожилых составляет почти 49%; одновременно два заболевания встречаются у 25%, а три отмечаются приблизительно у 15% [8]. К 2035 г. прогнозируется, что количество людей, живущих с двумя или более хроническими заболеваниями, увеличится на 86,4% [9]. Мультиморбидность лежит в основе необходимости одновременного назначения пациенту нескольких препаратов. В развитых странах до 40% пациентов старше 65 получают 5



или более лекарственных средств (ЛС), а 12% — 10 и более [10]. Длительный прием 5 или более препаратов обычно определяется таким термином, как полипрагмазия. Важным фактором также является тенденция роста потребления витаминов и биологически активных добавок людьми пожилого возраста, вносящая вклад в общую лекарственную нагрузку и повышающая риск возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В популяции старше 60 лет до 40% регулярно употребляют такие категории продуктов, как витамины и биологически активные добавки [11].

Эффективная и безопасная фармакотерапия пациента, вынужденного принимать одновременно несколько лекарственных препаратов для лечения различных хронических заболеваний, является сложно достижимой целью вследствие высокого риска возникновения межлекарственных взаимодействий. Эффекты препаратов в данном случае будут значительно отличаться от ожидаемых, резко возрастет частота НЛР.

С другой стороны, изменение поведения лекарственного препарата и его эффектов в организме пациента может быть результатом возрастных изменений, характерных для лиц пожилого и старческого возраста. Различия фармакокинетических процессов, включая всасывание, распределение, метаболизм и выведение, будут лежать в основе изменения фармакодинамических эффектов лекарственных препаратов. Резюмируя, можно сказать, что пациенты пожилого и старческого возраста отличаются от более молодых наличием инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны различных органов и систем, преимущественно хроническим течением заболеваний и атипичностью их клинических проявлений, наличием гериатрических синдромов, присутствием коморбидности и мультиморбидности, а также социально-психологической дезадапцией. В силу этих факторов фармакотерапия лиц пожилого и особенно старческого возраста может существенно отличаться от стандартных схем терапии, предназначенных для усредненного пациента молодого и зрелого возраста. Основные группы факторов, осложняющих выбор лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста, представлены на рис. 1.

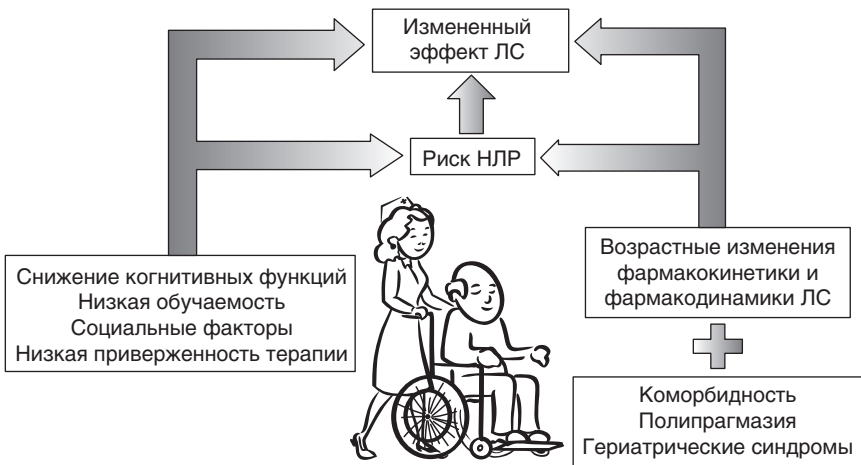


Рис. 1. Факторы изменения ответа организма пожилого пациента на фармакотерапию. ЛС — лекарственное средство; НЛР — нежелательные лекарственные реакции

Цели лечения гериатрических пациентов, как правило, во многом не совпадают с целями, которые мы ставим при ведении пациентов молодого и среднего возраста. Специфическими целями фармакотерапии в старшей возрастной группе являются поддержание/улучшение функционального (физического и когнитивного) статуса пациента с сохранением максимально возможной независимости от помощи окружающих. Адекватное качество жизни для многих пожилых пациентов при тяжелых заболеваниях может иметь большее значение, чем ее продолжительность. Например, многочисленные опросы показали, что значительная часть пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН) готовы пожертвовать 2–3 годами продолжительности прикованной к постели жизни ради ее качества [12].

В силу вышеуказанных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста эффективность и безопасность фармакотерапии у данной категории пациентов может существенно отличаться от таковой у лиц среднего и молодого возраста, поэтому на них нельзя экстраполировать результаты рандомизированных



клинических исследований с участием более молодых пациентов. При этом данные доказательной медицины об эффективности и безопасности ЛС у пожилых крайне ограничены, так как возраст старше 65 лет (и особенно старше 80 лет) до сих пор остается одним из основных критериев невключения в рандомизированные клинические исследования. Необходимо также понимать, что соотношение польза/риск применения многих препаратов при одних и тех же заболеваниях может принципиально различаться у лиц молодого и пожилого возраста.

Распространенная в клинической практике исходно неверная оценка состояния пациента пожилого и в особенности старческого возраста обуславливает возникновение множественных лекарственно-обусловленных проблем, включающих неверное назначение препарата или его режима дозирования, полипрагмазию, что ведет к отрицательным исходам лечения (рис. 2).

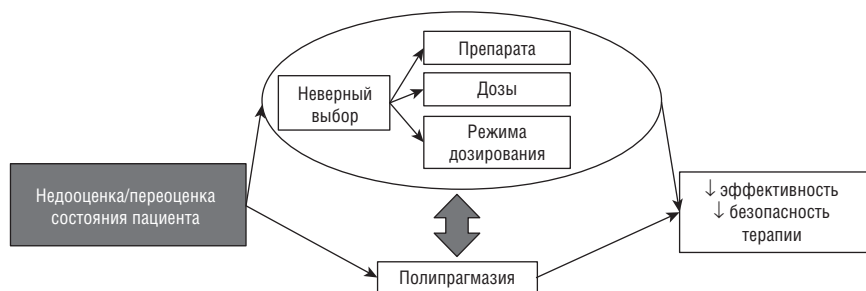


Рис. 2. Каскад неверных решений в ведении пациентов пожилого и старческого возраста

По данным зарубежных исследований, в экономически развитых странах лекарственно-обусловленные проблемы являются причиной от 15 до 30% всех госпитализаций пожилых пациентов, преимущественно связанных с возникновением побочных и токсических эффектов, реже — с неудачей терапии [13].

Наиболее часто с лекарственно-обусловленными проблемами ассоциируются 2 класса ЛС — сердечно-сосудистые и влияющие на центральную нервную систему (ЦНС). Эти же фармакологические классы являются наиболее часто назначаемыми пожилым пациентам и требуют особого внимания.



Литература

1. Divo M.J., Martinez C.H., Mannino D.M. Ageing and the epidemiology of multimorbidity // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. N. 4. P. 1055–1068. DOI: 10.1183/09031936.00059814. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25142482. PMCID: PMC4918092.
2. Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature // *Ageing Res. Rev.* 2011. Vol. 10. N. 4. P. 430–439. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21402176.
3. Федеральная служба государственной статистики (РОССТАТ). Статистический бюллетень: численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года // РОССТАТ. 2021. С. 2.
4. Flatt T., Partridge L. Horizons in the evolution of aging. *BMC Biol.* 2018. Vol. 16. N. 1. P. 93. DOI: 10.1186/s12915-018-0562-z. PMID: 30124168. PMCID: PMC6100731.
5. Tetzlaff J., Muschik D., Epping J. et al. Expansion or compression of multimorbidity? 10-year development of life years spent in multimorbidity based on health insurance claims data of Lower Saxony, Germany // *Int. J. Public. Health.* 2017. Vol. 62. N. 6. P. 679–686. DOI: 10.1007/s00038-017-0962-9. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28283685.
6. <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020>.
7. Benziger C.P., Roth G.A., Moran A.E. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD // *Glob. Heart.* 2016. Vol. 11. N. 4. P. 393–397. DOI: 10.1016/j.gheart.2016.10.024. PMID: 27938824.
8. Kshatri J.S., Palo S.K., Bhoi T. et al. Prevalence and Patterns of Multimorbidity Among Rural Elderly: Findings of the AHSETS Study // *Front. Public. Health.* 2020. N. 8. P. 582663. DOI: 10.3389/fpubh.2020.582663. PMID: 33251177. PMCID: PMC7676903.
9. Kingston A., Robinson L., Booth H. et al. MODEM project. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model // *Age Ageing.* 2018. Vol. 47. N. 3. P. 374–380. DOI: 10.1093/ageing/afx201. PMID: 29370339. PMCID: PMC5920286.
10. Kim J, Parish A.L. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults // *Nurs Clin. North Am.* 2017. Vol. 52. N. 3. P. 457–468. DOI: 10.1016/j.cnur.2017.04.007. PMID: 28779826.
11. https://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2016-092_ipa_beuc_position_on_food_supplements.pdf.
12. Kraai, I., Vermeulen, K., Hillege, H. et al. Optimism and quality of life in patients with heart failure // *Palliat. Supp. Care.* 2018. Vol. 16. N. 6. P. 725–731. DOI: 10.1017/S1478951517001055.
13. Parameswaran Nair N., Chalmers L., Connolly M. et al. Prediction of Hospitalization due to Adverse Drug Reactions in Elderly Community-Dwelling Patients (The PADR-EC Score) // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. N. 10. P. e0165757. DOI: 10.1371/journal.pone.0165757.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ У ПОЖИЛЫХ

Возникающие по мере старения анатомические и функциональные изменения различных органов и систем могут приводить к существенным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

1.1. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы

Существенным возрастным изменениям подвергаются прежде всего центральная нервная и сердечно-сосудистая системы, что обуславливает высокую распространенность заболеваний данной локализации у пожилых людей. По мере старения происходит обусловленная апоптозом прогрессирующая гибель кардиомиоцитов, повышается ригидность коллагена, приводящая к ухудшению сократимости и растяжимости миокарда, изменяется количество ферментов и органелл в миокарде, развивается очаговый фиброз, увеличивается отложение липофуцина. Клапаны сердца подвергаются коллагеновой и мукоидной



дегенерации и кальцификации. В проводящей системе сердца уменьшается количество пейсмекеров, снижаются количество β -адренорецепторов в сердце и реактивность барорецепторов. В совокупности эти изменения приводят к ремоделированию сердца и способствуют развитию хронической СН [1–3].

В крупных артериальных сосудах происходят склеротическое уплотнение интимы, атрофия мышечного слоя, снижение эластичности. В первую очередь и в большей степени изменяются крупные артериальные сосуды большого круга кровообращения, особенно аорты, а у пациентов старческого возраста уменьшается эластичность легочной артерии. Потеря эластичности крупных артериальных сосудов создает условия, при которых сердце затрачивает больше энергии на продвижение крови. Эти изменения особенно выражены со стороны большого круга кровообращения и обуславливают развитие компенсаторной гипертрофии левого желудочка и увеличение массы сердца [4]. В табл. 1.1 продемонстрированы наиболее типичные для пожилого возраста изменения в структуре и функциях сердца и сосудов.

Таблица 1.1. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы

Сердце	Сосуды
Увеличение массы	Увеличение толщины стенки артерий
Снижение числа кардиомиоцитов	Снижение содержания эластина
Повышение степени «сшивания» нитей коллагена	Увеличение фрагментации эластина
Снижение раннего диастолического наполнения	Снижение растяжимости артерий
Увеличение конечного диастолического наполнения	Увеличение скорости пульсовой волны
Снижение хронотропного ответа на β -агонисты	Увеличение общего периферического сосудистого сопротивления
Снижение инотропного ответа на β -агонисты	Снижение эндотелиальной функции

Начиная с четвертого десятилетия жизни нарастает эндотелиальная дисфункция, оказывающая существенное влияние на изменения внутрисосудистого гемостаза и приводящая к повышению тромбогенного потенциала крови [5, 6]. Эти изменения наряду с возрастным замедлением кровотока предрасполагают



к развитию внутрисосудистого тромбоза и формированию атеросклеротической бляшки [6, 7].

Прогрессирующее уменьшение просвета мелких периферических артерий, с одной стороны, снижает кровообращение в тканях, а с другой — обуславливает повышение периферического сосудистого сопротивления. Происходит постепенное повышение артериального давления (АД), в большей степени систолического, конечного и среднего динамического [8].

Развитие атеросклеротического процесса в сочетании с возрастными изменениями в иммунной, эндокринной системах, свертывающей системе крови, нарушением липидного и углеводного обмена повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [7, 9].

При старении наступают изменения во всех звеньях нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Наряду с проявлением угасания и нарушениями регуляторных влияний отмечаются важные адаптивные сдвиги — повышение чувствительности сердца и сосудов к гуморальным факторам и медиаторам в условиях деструкции нервных окончаний, а также ослабление синтеза медиаторов [10–12]. Этому также способствуют возрастные изменения в регуляции сердечно-сосудистой системы, в том числе коронарных сосудов: ослабляется роль нервных влияний и увеличивается значимость гуморальных, повышается чувствительность сосудов к медиаторам и гормонам, а также возникают парадоксальные реакции на катехоламины [10–12].

С возрастом снижается порог кровоснабжения различных органов и систем, в частности сердца и головного мозга, вследствие чего менее выраженные сдвиги в гемодинамике при измененной нейрогуморальной регуляции могут обусловить частое нарушение их деятельности [13–15].

В целом в процессе старения сердечно-сосудистая система претерпевает структурные и функциональные изменения, которые в совокупности значительно ограничивают диапазон ее функциональных возможностей и создают предпосылки для более быстрого развития таких патологий, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и мозга, хроническая СН. В табл. 1.2 представлена возможная взаимосвязь между возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы и формируемыми в результате заболеваниями.



Таблица 1.2. Взаимосвязь возрастных сердечно-сосудистых изменений и сердечно-сосудистых заболеваний [4]

Возрастные изменения	Возможный механизм	Взаимосвязь с формируемым заболеванием
Структурные изменения		
Утолщение интимы сосуда	Миграция гладкомышечных клеток сосуда и образование матрикса	Ранние стадии атеросклероза
Ригидность сосудистой стенки	Фрагментация эластина. Активность эластазы. Производство коллагена и его сшивание. Измененная регуляция фактора роста и восстановление тканей	Систолическая гипертензия. Атеросклероз
Утолщение стенки левого желудочка	Изменение числа и размеров кардиомиоцитов. Фокальные отложения коллагена	Нарушение раннего диастолического наполнения левого желудочка. Нарушение давления наполнения в левом желудочке. Диспноэ
Изменение размера левого предсердия	Нарушения объема левого предсердия, давления	Риск фибрилляции предсердий
Функциональные изменения		
Измененный сосудистый тонус	Нарушение образования оксида азота и его эффектов. Нарушение ответа β -адренорецепторов	Артериальная гипертензия (АГ)
Изменения сердечно-сосудистого резерва	Изменение сосудистой нагрузки. Изменение внутренней сократимости миокарда. β -адренергическая модуляция ритма, сократимости левого желудочка и тонуса сосудов	Снижение порога для развития сердечной недостаточности
Изменение объема физической активности	Коморбидность. Снижение массы скелетной мускулатуры	Акселерация возрастных структурно-функциональных систем. Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)



Повышение жесткости сосудистой стенки ведет к комплексным изменениям, в итоге приводящим к модификации работы сердца. Патогенез нарушений представлен на рис. 1.1.

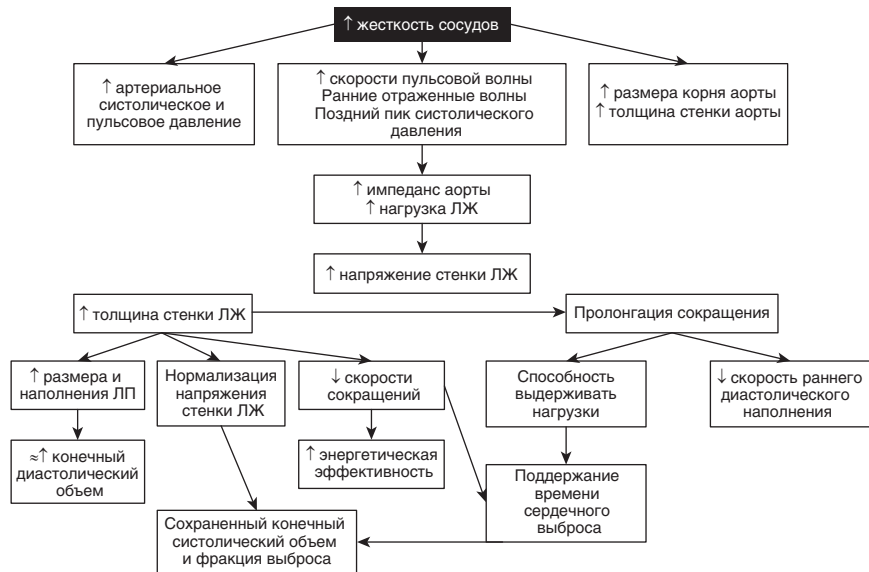


Рис. 1.1. Патогенез нарушений работы сердца на фоне возрастных изменений сердечно-сосудистой системы [4]. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие

Литература

1. Steenman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans // *Biophys. Rev.* 2017. Vol. 9. N. 2. P. 131–137. DOI: 10.1007/s12551-017-0255-9.
2. Singam N.S.V., Fine C., Fleg J.L. Cardiac changes associated with vascular aging // *Clin Cardiol.* 2020. Vol. 43. N. 2. P. 92–98. DOI: 10.1002/clc.23313.
3. Yan M., Sun S., Xu K. et al. Cardiac Aging: From Basic Research to Therapeutics // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 9570325. DOI: 10.1155/2021/9570325.
4. Fleg J.L., Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease // *Heart Fail. Rev.* 2012. Vol. 17. N. 4–5. P. 545–554. DOI: 10.1007/s10741-011-9270-2.



5. Seals D.R., Jablonski K.L., Donato A.J. Aging and vascular endothelial function in humans // *Clin Sci (Lond)*. 2011. Vol. 120. N. 9. P. 357–375. DOI: 10.1042/CS20100476.
6. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T. et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature // *Nat. Rev. Cardiol*. 2018. Vol. 15. N. 9. P. 555–565. DOI: 10.1038/s41569-018-0030-z.
7. Rodgers J.L., Jones J., Bolleddu S.I. et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging // *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2019. Vol. 6. N. 2. P. 19. DOI: 10.3390/jcdd6020019.
8. Oliveros E., Patel H., Kyung S. et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges // *Clin. Cardiol*. 2020. Vol. 43. N. 2. P. 99–107. DOI: 10.1002/clc.23303.
9. Kannel W.B. Coronary heart disease risk factors in the elderly // *Am. J. Geriatr. Cardiol*. 2002. Vol. 11. N. 2. P. 101–107. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x. PMID: 11872968.
10. Horn M.A., Trafford A.W. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016. Vol. 93. P. 175–185. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.005.
11. Yan X., Wang S., Ma P. et al. Cardiac injury is associated with inflammation in geriatric COVID-19 patients // *J. Clin. Lab. Anal*. 2021. Vol. 35. N. 1. P. e23654. DOI: 10.1002/jcla.23654.
12. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nat. Rev. Cardiol*. 2018. Vol. 15. N. 9. P. 505–522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.
13. Olive J.L., DeVan A.E., McCully K.K. The effects of aging and activity on muscle blood flow // *Dyn Med*. 2002. N. 1. P. 2. DOI: 10.1186/1476-5918-1-2.
14. Xu X., Wang B., Ren C. et al. Age-related Impairment of Vascular Structure and Functions // *Aging Dis*. 2017. Vol. 8. N. 5. P. 590–610. DOI: 10.14336/AD.2017.0430.
15. Rosenberg A.J., Schroeder E.C., Grigoriadis G. et al. Aging reduces cerebral blood flow regulation following an acute hypertensive stimulus // *J. Appl. Physiol*. 2020. Vol. 128. N. 5. P. 1186–1195. DOI: 10.1152/jappphysiol.00137.2019. PMID: 32240012.

1.2. Возрастные изменения центральной нервной системы

Изменения в структуре и функции сосудов приводят к изменению параметров функционирования практически всех органов и систем в организме пожилого человека. Среди них в первую очередь необходимо отметить ЦНС. Возрастные изменения ЦНС



базируются на совокупном действии ряда факторов, включающих нарушение питания (сосудистый фактор) и собственно нарушения структуры/функции нейронов вследствие связанных с возрастом изменений метаболизма.

Возрастные изменения ЦНС, прежде всего, включают в себя снижение числа нейронов (на 0,1–0,2% за каждый год после 50 лет), их дендритов, синапсов, рецепторов, а также утрату глиальных элементов [1–3]. Первые морфологические признаки старения головного мозга определяются в белом веществе уже к 20–40 годам жизни, в сером веществе — к 40–50 годам [4]. Число нейронов в некоторых зонах головного мозга к 90-летнему возрасту может снижаться на 45–80%. Следствием этого являются уменьшение объема головного мозга и отдельных его частей, преимущественно коры и гиппокампа, снижение уровня метаболизма и перфузии мозга [5, 6]. Средняя скорость уменьшения объема головного мозга составляет около 2,4% за каждое десятилетие после 60 лет [6]. Снижение церебральной перфузии более чем на 50% приводит к снижению функциональной активности нейронов, а более чем на 80% — к их гибели [4, 5, 7]. Кроме того, с возрастом увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что приводит к проникновению белков плазмы крови в периваскулярное пространство и возникновению глиальных и нейрональных повреждений [8–11].

Снижение объемов головного мозга у пожилых мужчин и женщин в сравнении с молодыми продемонстрировано в исследовании F. Farokhian (2017) [12], данные приведены в табл. 1.3. Было показано значительное уменьшение объема серого вещества в лобной, островковой и поясной коре и сохранение уменьшенного объема в затылочно-теменных областях и подкорковых областях у пожилых людей (мужчин и женщин) по сравнению с молодыми. В исследованиях снижение объема белого вещества наблюдалось в таламической области, при этом авторы показали, что в периферической и затылочной областях у пожилых пациентов наблюдалось, наоборот, увеличение объема белого вещества.

Повышенная чувствительность головного мозга к ишемии является одной из предпосылок развития инсульта и причиной его более тяжелого течения у пожилых пациентов, их более высокой смертности и более частого и выраженного когнитивного дефицита в постинсультном периоде [13].



Таблица 1.3. Показатели возрастного изменения структур головного мозга у мужчин и женщин [12]

Параметр*	Пожилые женщины (n=69)	Молодые женщины (n=66)	Пожилые мужчины (n=71)	Молодые мужчины (n=71)
Серое вещество (мл)	562,59±50,08	689,66±59,77	614,28±60,11	739,58±56,97
Белое вещество (мл)	476,56±44,65	499,70±52,09	533,98±57,17	568,6425±53,71
Общий внутричерепной объем (мл)	1425,90±108,93	1473,12±124,58	1602,91±132,94	1624,20±116,68

Медленно прогрессирующая гипоперфузия головного мозга, в том числе в постинсультном периоде, может вызывать развитие хронической недостаточности мозгового кровообращения, сопровождающейся диффузной или мультифокальной дисфункцией головного мозга и проявляющейся неврологическими симптомами, обусловленными нарушением кровоснабжения определенных участков головного мозга, прежде всего, когнитивными расстройствами и деменцией [14–16].

Основные патофизиологические предпосылки повышенной чувствительности головного мозга к острой ишемии в пожилом возрасте суммированы в табл. 1.4.

Таблица 1.4. Патофизиологические предпосылки повышенной чувствительности головного мозга к острой ишемии в пожилом возрасте

Возрастные изменения	Локализация поражения	Последствия
Уменьшение веса мозга	Кора головного мозга	Когнитивные нарушения, деменция
Церебральная микроангиопатия	Белое вещество и базальные ганглии	Изолированные и множественные мелкоочаговые инфаркты мозга, лейкоареоз, когнитивные нарушения, деменция, сосудистый паркинсонизм
Церебральная амилоидная ангиопатия	Лептоменингеальные и корковые артерии, пенетрирующие артерии и артериолы	Когнитивные нарушения, деменция, субарахноидальные и внутримозговые гематомы



Окончание табл. 1.4

Возрастные изменения	Локализация поражения	Последствия
Извитость церебральных артериол	Артериолы, перфорирующие белое вещество головного мозга	Снижение церебрального кровотока и мозговой перфузии, лейкоареоз, деменция (болезнь Альцгеймера)
Множественные патологические изменения	Различные участки мозга	Когнитивные нарушения, деменция
Ускорение гликации и повышение образования конечных продуктов гликозилирования	Нейроны коры	Когнитивные нарушения, деменция
Интранейрональные включения тау-протеинов	Кора головного мозга, гиппокамп, подкорковые ганглии, ствол мозга	Когнитивные нарушения, деменция (болезнь Альцгеймера), прогрессирующий супрануклеарный паралич
Интранейрональные включения α -синуклеина	Кора головного мозга, миндалевидное тело, ствол мозга	Когнитивные нарушения, деменция (деменция с тельцами Леви), болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия
Расширение желудочков мозга и увеличение веса хориоидальных сплетений	Желудочки мозга и хориоидальные сплетения	Уменьшение тока цереброспинальной жидкости, деменция (болезнь Альцгеймера)

К другим наиболее важным возрастным изменениям головного мозга относятся: дегенеративные изменения белого вещества, астроцитарная и микроглиальная гиперактивность, расширение (на 3,2% в год) боковых желудочков, атеросклеротические поражения сосудов, снижение содержания основных нейромедиаторов, а также изменение количества, плотности и чувствительности рецепторов к ним [17–19]. Так, значительные изменения в процессе старения головного мозга наблюдаются в дофаминергической и адренергической системах [20]. Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии головного мозга свидетельствуют о том, что с возрастом погибает до 40% дофаминергических нейронов в стволе мозга и лимбической системе, что сопровождается значительным уменьшением плотности рецеп-



торов к дофамину в лобной коре, коррелирующим с возрастным снижением когнитивных функций [21–23].

Первые морфологические признаки старения возникают в белом веществе головного мозга уже к 20–40 годам жизни, в сером веществе — к 40–50 годам [1, 4, 5]. С возрастом снижаются активность симпатической нервной системы и плотность адренорецепторов как в головном мозге, так и на периферии [17–19]. Уменьшение плотности адренорецепторов с одновременным снижением их чувствительности к действию ЛС может приводить к уменьшению эффектов β -адреноблокаторов и β_2 -адреномиметиков, несмотря на их более высокие концентрации в крови у пожилых. Число α -адренорецепторов обычно не изменяется, однако активность норадренергической трансмиссии в головном мозге уменьшается.

Развитию когнитивных и функциональных нарушений у пожилых значительно способствуют изменения в холинергической системе: снижение продукции ацетилхолина под влиянием трансферазы и его активности, снижение количества холинергических нейронов и плотности холинергических рецепторов [24–26]. Уменьшение холинергической иннервации в ЦНС сопряжено с риском развития делирия и деменции у пожилых, для лечения которых врачи часто назначают препараты центрального действия (например, антипсихотики, анксиолитики и др.), многие из которых сами обладают холиноблокирующими свойствами, что в итоге может приводить к развитию порочного круга.

У пожилых также уменьшается плотность рецепторов паратиреоидного гормона и опиоидных рецепторов [27–29]. Причем при патологическом старении вышеуказанные изменения могут значительно превосходить таковые, наблюдаемые при физиологическом старении.

Потеря объема серого вещества вызвана преимущественно потерей нейронов, но это не единственный причинный фактор данного состояния. Современные данные демонстрируют, что потеря нейронов в случае нормального физиологического старения происходит строго в определенных областях нервной системы в объеме не более 10% от среднего числа нейронов [30, 31].

Количество корковых нейронов снижается наиболее значимым образом в дорсолатеральной префронтальной коре и гиппокампе. Подкорковые нейроны быстрее всего исчезают в черной



субстанции и мозжечке. Возрастные нейродегенеративные заболевания связаны со сверхвысоким уровнем потери нейронов, прежде всего, в таких областях, как гиппокамп и энторинальная кора [17–20, 25–27].

В случае нормального старения происходит преимущественное изменение структуры нейронов, а не их гибель. Указанные структурные изменения включают уменьшение количества и длины дендритов, потерю дендритных шипиков, уменьшение количества аксонов, увеличение количества аксонов с сегментарной демиелинизацией и значительную потерю синапсов [15, 17, 18]. Последнее — потеря синапсов — рассматривается в качестве ключевого структурного маркера старения нервной системы.

Постоянное снижение числа синапсов происходит в организме человека на протяжении всей жизни. В исследованиях, посвященных деменции, было обнаружено, что симптомы возникают при снижении количества синапсов в неокортексе на 60% и более. Согласно данным R.D. Terry и соавт. (2001), взявшим за основу расчетов величину потери 40%, показано, что старческая (сенильная) деменция должна возникать в возрасте не ранее 130 лет [32]. Критическим значением для возникновения патологического состояния является утрата более 40% синапсов, в связи с чем важным является так называемый синаптический резерв человека. Если исходное число синапсов меньше среднего в более молодом возрасте, клинические признаки нейродегенеративных заболеваний могут возникнуть значительно раньше. В свою очередь, присутствие нейродегенеративного заболевания, в частности болезни Альцгеймера, будет увеличивать скорость утраты синапсов. Данные закономерности продемонстрированы на рис. 1.2, см. цв. вклейку.

Литература

1. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline // *Nature*. 2010. Vol. 464. Issu. 7288. P. 529–535. DOI: 10.1038/nature08983.
2. Burianov J., Ouda L., Syka J. The influence of aging on the number of neurons and levels of non-phosphorylated neurofilament proteins in the central auditory system of rats // *Front. Aging Neurosci.* 2015. N. 7. P. 27. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00027.



3. Kumar A., Foster T.C. Neurophysiology of Old Neurons and Synapses. In: Riddle DR, editor. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms. Boca Raton (FL): CRC Press / Taylor & Francis, 2007. Chapter 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3882/>.
4. Пальцын А.А., Комиссарова С.В. Возрастные изменения мозга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59. №4. С. 108–116.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. №8. С. 42–49.
6. Rodrigues M.A.S., Rodrigues T.P., Zatz M. et al. Quantitative evaluation of brain volume among elderly individuals in So Paulo, Brazil: a population-based study // Radiol Bras. 2019. Vol. 52. N. 5. P. 293–298. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0074.
7. Tarumi T., Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness // J. Neurochem. 2018. Vol. 144. N. 5. P. 595–608. DOI: 10.1111/jnc.14234.
8. Goodall E.F., Wang C., Simpson J.E. et al. Age-associated changes in the blood-brain barrier: comparative studies in human and mouse [published correction appears in Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2018 Dec;44. N. 7. P. 747–748] // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2018. Vol. 44. N. 3. P. 328–340. DOI: 10.1111/nan.12408.
9. Banks W.A., Reed M.J., Logsdon A.F. et al. Healthy aging and the blood-brain barrier // Nat. Aging. 2021. Vol. 1. N. 3. P. 243–254. DOI: 10.1038/s43587-021-00043-5.
10. Zenaro E., Piacentino G., Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease // Neurobiol Dis. 2017. Vol. 107. P. 41–56. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.007.
11. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis // Neurobiol. Aging. 2009. Vol. 30. N. 3. P. 337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015.
12. Farokhian F., Yang C., Beheshti I. et al. Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains // Aging Dis. 2017. Vol. 8. N. 6. P. 899–909. DOI: 10.14336/AD.2017.0502.
13. Esiri M.M. Ageing and the brain // J. Pathol. 2007. Vol. 211. N. 2. P. 181–187. DOI: 10.1002/path.208. Sharrief A., Grotta J.C. Stroke in the elderly // Handb Clin Neurol. 2019. Vol. 167. P. 393–418. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00021-2. Ovbiagele B., Nguyen Huynh M.N. Stroke epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy // Neurotherapeutics. 2011. N. 8. P. 319–329. DOI: 10.1007/s13311-011-0053-19.
14. Romn G.C. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia // Neurol. Res. 2004. Vol. 26. N. 5. P. 454–458. DOI: 10.1179/016164104225017686. PMID: 15265263.



15. Gurol M.E. Cerebral hypoperfusion and white matter disease in healthy elderly and patients with Alzheimer's disease // *Eur J Neurol*. 2013. Vol. 20. N. 2. P. 214–215. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03865.x.
16. Austin B.P., Nair V.A., Meier T.B. et al. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis*. 2011. Vol. 26 Suppl 3. P. 123–133. DOI: 10.3233/JAD-2011-0010.
17. Todd K.L., Brighton T., Norton E.S. et al. Ventricular and Periventricular Anomalies in the Aging and Cognitively Impaired Brain // *Front. Aging Neurosci*. 2018. Vol. 9. P. 445. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00445.
18. Coutu J.P., Goldblatt A., Rosas H.D., Salat D.H.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). White Matter Changes are Associated with Ventricular Expansion in Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis*. 2016. Vol. 49. N. 2. P. 329–342. DOI: 10.3233/JAD-150306.
19. Visser V.L., Rusinek H., Weickenmeier J. Peak ependymal cell stretch overlaps with the onset locations of periventricular white matter lesions // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. N. 1. P. 21956. DOI: 10.1038/s41598-021-00610-1.
20. Allard S., Gosein V., Cuello A.C., Ribeiro-da-Silva A. Changes with aging in the dopaminergic and noradrenergic innervation of rat neocortex // *Neurobiol Aging*. 2011. Vol. 32. N. 12. P. 2244–2253. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.023. PMID: 20096955.
21. Halliday G.M., Leverenz J.B., Schneider J.S., Adler C.H. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2014. Vol. 29. N. 5. P. 634–650. DOI: 10.1002/mds.25857.
22. Berry A.S., Jagust W.J., Hsu M. Age-related variability in decision-making: Insights from neurochemistry // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci*. 2019. Vol. 19. N. 3. P. 415–434. DOI: 10.3758/s13415-018-00678-9.
23. Gasiorowska A., Wydrych M., Drapich P. et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain // *Front. Aging Neurosci*. 2021. N. 13. P. 654931. DOI: 10.3389/fnagi.2021.654931.
24. Akhmedov K., Rizzo V., Kadakkuzha B.M. et al. Decreased response to acetylcholine during aging of aplysia neuron R15 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N. 12. P. e84793. DOI: 10.1371/journal.pone.0084793.
25. Gibson G.E., Peterson C. Aging decreases oxidative metabolism and the release and synthesis of acetylcholine // *J. Neurochem*. 1981. Vol. 37. N. 4. P. 978–984. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1981.tb04484.x. PMID: 7320734.
26. Hampel H., Mesulam M.M., Cuello A.C. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease // *Brain*. 2018. Vol. 141. N. 7. P. 1917–1933. DOI: 10.1093/brain/awy132.



27. Slamberov R., Rimanczy A., Bar N. et al. Density of mu-opioid receptors in the hippocampus of adult male and female rats is altered by prenatal morphine exposure and gonadal hormone treatment // *Hippocampus*. 2003. Vol. 13. N. 4. P. 461–471. DOI: 10.1002/hipo.10076. PMID: 12836915.
28. de Oliveira P.G., Ramos M.L.S., Amaro A.J. et al. Gi/o-Protein Coupled Receptors in the Aging Brain // *Front. Aging Neurosci*. 2019. Vol. 11. P. 89. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00089.
29. Lpez-Ivarez J., Sevilla-Llewellyn-Jones J., Agera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology // *Front. Neurosci*. 2019. N. 13. P. 1309. DOI: 10.3389/fnins.2019.01309.
30. Edler M.K., Munger E.L., Meindl R.S. et al. Neuron loss associated with age but not Alzheimer's disease pathology in the chimpanzee brain // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2020. Vol. 375. Issue 1811. P. 20190619. DOI: 10.1098/rstb.2019.0619. PMID: 32951541. PMCID: PMC7540958.
31. Ihara R., Vincent B.D., Baxter M.R. et al. Relative neuron loss in hippocampal sclerosis of aging and Alzheimer's disease // *Ann. Neurol*. 2018. Vol. 84. N. 5. P. 741–753. DOI: 10.1002/ana.25344.
32. Terry R.D., Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? // *Neurobiol. Aging*. 2001. Vol. 22. N. 3. P. 347–348. DOI: 10.1016/s0197-4580(00)00250-5. PMID: 11378236.
33. Murman D.L. The Impact of Age on Cognition // *Semin. Hear*. 2015. Vol. 36. N. 3. P. 111–121. DOI: 10.1055/s-0035-1555115.

1.3. Возрастные изменения дыхательной системы

Старение дыхательной системы, включая как параметры дыхательной механики, так и динамической функции легких, начинается после 30 лет; скорость изменений составляет примерно 1% в год. Факторы, вносящие вклад в возрастные изменения дыхательной функции, тесно связаны с возрастными изменениями строения скелетно-мышечной системы. Нарушение формы грудной клетки вследствие деформации позвоночника и снижения массы дыхательной мускулатуры определяет снижение комплаенса (растяжимости) грудной клетки [1–3].

Общая растяжимость дыхательной системы включает растяжимость легких и грудной клетки. Растяжимость легких



определяет скорость и силу выдоха, а растяжимость грудной клетки — эластическую нагрузку во время вдоха. С возрастом возрастает риск остеопороза, который, в свою очередь, приводит к уменьшению высоты грудных позвонков. Увеличение жесткости грудной клетки происходит вследствие процессов кальцификации. Возникающее с возрастом искривление позвоночника (кифоз) снижает способность грудной клетки расширяться во время вдоха и уменьшает способность диафрагмы к эффективному сокращению [4, 5].

Эффективность работы диафрагмы может снижаться в старческом возрасте, приводя к снижению такого значимого параметра, как максимальное давление вдоха. Максимальное давление вдоха является показателем прочности диафрагмы и силы дыхательной мускулатуры, определяет жизненную емкость легких. Снижение максимального давления вдоха приводит к неадекватной вентиляции и нарушению очистки дыхательных путей от слизистого секрета. Согласно осуществленным исследованиям, максимальное давление вдоха на 30% выше у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах. У лиц в возрасте от 65 до 85 лет максимальное давление вдоха снижается на 0,8–2,7 см H_2O в год, при этом у мужчин снижение происходит быстрее, чем у женщин [6].

Со стороны самой паренхимы легких на фоне старения организма также отмечаются изменения. Старческая гиперинфляция легких была продемонстрирована в работах, анализировавших аутопсийный материал пожилых пациентов (некурящих) [7]. Расширение воздушных пространств начинается в возрасте около 50 лет вследствие дегенерации эластических волокон вокруг альвеолярных ходов. Уменьшение объема поддерживающей ткани способствует преждевременному закрытию мелких дыхательных путей на фоне нормального дыхания. Данные процессы в перспективе приводят к формированию состояния повышенной воздушности легочной паренхимы, «сенильной эмфиземы» [1, 8].

Ассоциированные с возрастом изменения работы дыхательной системы могут быть проиллюстрированы постепенным снижением такого параметра, как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1). Снижение ОФВ1 наблюдается в среднем после 35 лет, данные представлены на рис. 1.3.

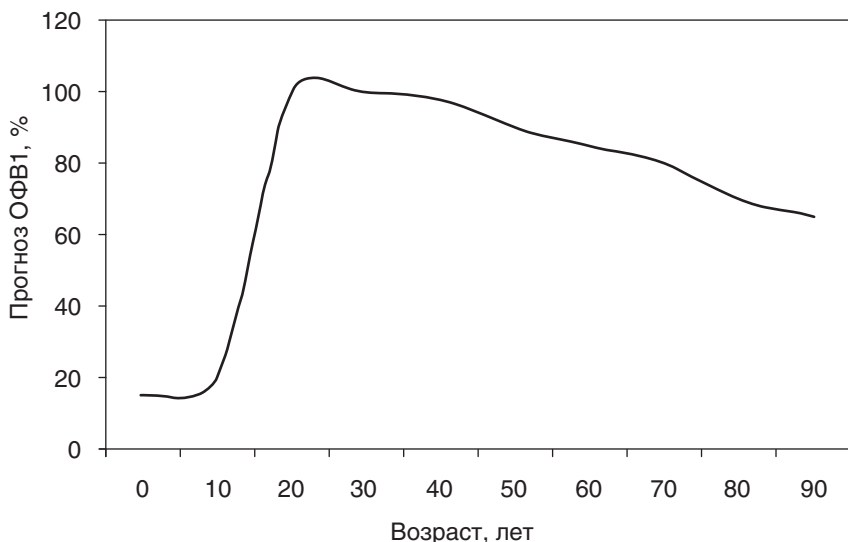


Рис. 1.3. Связанное с возрастом снижение объема форсированного выдоха за 1 с, % от прогнозируемого [1, 9]

Проведенные исследования продемонстрировали наличие изменений в отношении ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких. При сравнении молодых людей и лиц среднего возраста было показано, что отношение ОФВ1 / форсированной жизненной емкости легких значительно снижается, затем, уже в пожилом возрасте, тенденция к снижению замедляется [10]. Динамика отношения ОФВ1 / форсированной жизненной емкости легких представлена на рис. 1.4.

Представленные в дыхательных путях рецепторы также могут претерпевать определенные возрастные изменения. β -адренорецепторы, как было продемонстрировано в исследованиях, не теряют своей плотности с возрастом. Однако их функциональные характеристики отличаются у пожилых. Это связано со снижением аффинитета, что приводит к нарушению аденилатциклазной активности внутри клетки, в итоге может меняться ответ на применение β -агонистов [11]. Аналогичные возрастные изменения были отмечены в опытах с участием морских свинок и для мускариновых рецепторов [12].

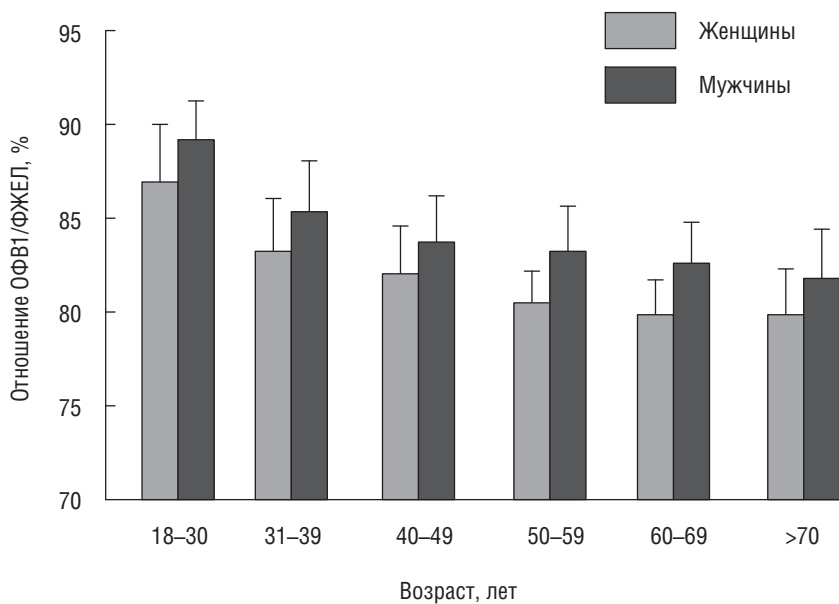


Рис. 1.4. Возрастная динамика отношения объема форсированного выдоха за 1 с / форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) у мужчин и женщин [10]

Глобальные изменения в дыхательной системе, ассоциированные с возрастом, представлены в табл. 1.5.

Таблица 1.5. Возрастные изменения дыхательной системы [1]

Анатомические изменения	
Воздушность легочной ткани	↑
Растяжимость (комплаенс)	
Комплаенс грудной клетки	↓
Легочный комплаенс	Без изменений либо ↑
Общий комплаенс дыхательной системы	↓
Мышечная сила	
Максимальное давление вдоха	↓
Трансдиафрагмальное давление	↓
Максимальная произвольная вентиляция	↓