

На правах рукописи



МУРСАЛОВ
Аким Усман-оглы

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА
С ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.01 30 – геронтология и гериатрия

Белгород - 2018

Работа выполнена в отделе клинической геронтологии и гериатрии и отделе клеточной биологии и патологии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования «Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

Научный руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Доктор медицинских наук, доцент

Кветной Игорь Моисеевич

Медведев Дмитрий Станиславович

Официальные оппоненты:

Один Виталий Иванович, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор.

Голованова Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «14» июня 2018 г. в 12:00 часов на заседании Диссертационного Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Д 212.015.17 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: Победы ул., д. 85, г. Белгород.

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета,

доктор медицинских наук, доцент



Горелик Светлана Гиршевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В исследованиях последних лет доказано, что по мере увеличения возраста человека становится более частым явлением нарушение толерантности к глюкозе. При этом как сахарный диабет, так и нарушение толерантности к глюкозе гораздо чаще встречаются у пожилых людей по сравнению с лицами более молодого возраста. В частности, во многих исследованиях показано, что если частота встречаемости сахарного диабета у людей в возрасте 20 – 30 лет достигает 2 – 3%, то количество людей старше 65 лет, страдающих сахарным диабетом, вырастает до 20% [Баранов В.Л. и соавт., 2004; Сунцов Ю.И., 2005; Анциферов М.Б., 2016]. Эксперты в области клинической эпидемиологии и эндокринологии считают, что всех пациентов в возрасте 75 лет и старше надо рассматривать как потенциально страдающих или сахарным диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе [Сунцов Ю.И., 2005; Мычка В.Б., 2008; Пигаров Е.А., 2014]. Следует учитывать и стертую малосимптомную клиническую картину течения сахарного диабета, как и другие множественные сопутствующие патологии у лиц пожилого возраста, диагностируемые только при появлении осложнений. Эпидемиологические исследования NHANES II (США) показали, что доля лиц пожилого возраста, у которых не диагностировано нарушение толерантности к глюкозе, примерно одинакова с количеством людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа [Moses D.R., 1999; Horton E.W., 2008]. В связи с этим можно предположить, что современные официальные статистические данные, которые показывают встречаемость сахарного диабета у лиц пожилого возраста, очевидно, являются не вполне точными, что, в большей степени, зависит от недостаточной выявляемости патологии обмена глюкозы [Franca D.S. и соавт., 2001; Hammes H.P. и соавт., 2003; Lang T. и соавт., 2009; Ma B. и соавт., 2015].

Наличие сахарного диабета в пожилом возрасте опасно не только гипергликемическими, но и гипогликемическими состояниями. Данные разных авторов демонстрируют довольно высокую частоту встречаемости гипогликемических состояний у людей, страдающих сахарным диабетом. То есть, в возрасте 65 -69 лет около 20 - 30% людей с сахарным диабетом испытывают гипогликемические состояния. В возрасте старше 85 лет гипогликемические состояния диагностируются уже у 50%. Известно, что гипогликемические состояния чаще встречаются у женщин, у больных, которые проживают в домах-интернатах для престарелых и инвалидов, а также у лиц с длительно протекающими хроническими заболеваниями и сахарным диабетом [Зубкова Н. А., 2012].

В качестве причин гипогликемических состояний при сахарном диабете могут быть: особенности обмена глюкозы, нерациональное и неконтролируемое применение гипогликемических средств, проблемы недоедания и др.

Вместе с тем, до настоящего времени практически не изучены различные клиничко-патофизиологические аспекты формирования и профи-

лактики гипогликемических состояний при сахарном диабете в пожилом возрасте в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении и ассоциированных с ней гериатрических синдромов. Это приобретает особую значимость в связи с утверждением Министерством здравоохранения Российской Федерации приказа "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "гериатрия" (приказ МЗ РФ от 29.01.2016 № 38н), в соответствии с которым ключевым звеном в системе оказания гериатрической помощи становится выявление, лечение и профилактика старческой астении [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2012, 2015; Ткачёва О.Н., 2016]. Изложенное определило направления исследования.

Цель работы

Обосновать клинико-патофизиологическую модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа, сопровождающегося гипогликемическими состояниями.

Задачи исследования:

1. Определить гериатрические синдромы, развитие и прогрессирование которых ассоциировано с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа.

2. Изучить биохимические маркеры окислительного стресса, участвующие в формировании старческой астении у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа, сопровождающегося гипогликемическими эпизодами.

3. Изучить активность антиокислительных процессов в прогрессировании старческой астении при сахарном диабете второго типа у пациентов в пожилом возрасте, сопровождающемся гипогликемическими состояниями.

4. Разработать клинико-патофизиологическую модель профилактики развития и прогрессирования старческой астении при сахарном диабете второго типа, сопровождающемся гипогликемическими состояниями с оценкой эффективности.

5. Оценить эффективность разработанной клинико-патофизиологической модели профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями.

Научная новизна

Впервые получены данные о том, что сахарный диабет второго типа с гипогликемическими состояниями в достоверно большей степени способствует прогрессированию старческой астении, чем сахарный диабет второго типа, не сопровождающийся гипогликемическими состояниями.

Впервые определено, что в группе пациентов пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом второго типа с гипогликемическими состояниями, наиболее часто встречающимися гериатрическими синдромами являются падения, мальнутриция, когнитивные расстройства и саркопения, что

обуславливает целесообразность подробного изучения различных особенностей гипогликемических состояний на фоне сахарного диабета.

Обосновано, что оксидативный статус пожилых пациентов с сахарным диабетом при наличии гипогликемических состояний характеризуется достоверно более выраженными сдвигами оксидативного гомеостаза в про-оксидантную сторону по сравнению с лицами без гипогликемических состояний.

Полученные результаты свидетельствуют о важном патогенетическом значении цитокинового дисбаланса в пожилой возрастной группе в плане развития гипогликемических состояний на фоне сахарного диабета с гипогликемическими состояниями, что показывает необходимость разработки мер по адекватной коррекции цитокиновых нарушений у пожилых людей с сахарным диабетом, как одного из важных направлений профилактики гипогликемических состояний в гериатрической практике.

Получено подтверждение того, что модификация лечебных стратегий ведения пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа на основе выявленных клинико-патофизиологических отношений между синдромом старческой астении и гипогликемическими состояниями является эффективным направлением повышения качества помощи данному контингенту пациентов.

Разработана программа для ЭВМ «Динамика нутритивного статуса в процессе лечения и реабилитации» (Свидетельство о государственной регистрации № 2018613630).

Практическая значимость

В результате применения разработанной клинико-патофизиологической модели профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями происходит достоверное изменение структуры старческой астении за счет снижения доли пациентов, у которых преастения перешла в старческую астению, а также за счет снижения доли пациентов, у которых старческая астения легких степеней переходит в более тяжелые формы: легкой в умеренную и из умеренной в тяжелую. При этом обеспечивается большая стабильность гериатрического статуса у пациентов по показателям саркопении, мальнутриции и когнитивных расстройств по сравнению со стандартной моделью ведения таких пациентов. Кроме того, происходит снижение частоты падений и частоты гипогликемических эпизодов у людей пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов старших возрастных групп с сахарным диабетом, течение которого сопровождается гипогликемическими состояниями, повышен риск развития гериатрических синдромов и старческой астении.

2. Старческая астения и гериатрические синдромы являются провокативными по риску развития гипогликемических состояний при сахарном диабете в пожилом возрасте.

3. Патофизиологической основой взаимовлияния старческой астении и гипогликемических состояний при сахарном диабете второго типа являются оксидативный и цитокиновый дисбаланс.

4. Оптимизация возраст-ориентированной стратегии оказания помощи пациентам пожилого возраста с сахарным диабетом, течение которого сопровождается гипогликемическими состояниями, путем введения специализированного гериатрического осмотра с определением гериатрического статуса и целевой коррекцией оксидативных, цитокиновых и нутритивных нарушений, позволяет улучшить структуру старческой астении среди пациентов с сахарным диабетом второго типа в сторону увеличения доли ее легких форм и уменьшения доли тяжелых форм, и частоту гипогликемических эпизодов.

Связь с научно-исследовательскими проектами

Диссертационная работа является научной темой, выполненной по основному плану НИР АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Апробация и реализация результатов

Результаты диссертации доложены и обсуждены на 4-й научно-практической геронтологической конференции с международным участием «Геронтологический интернет-форум им. В.Ф. Купревича» (Москва, 2013), научно-практической конференции «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии» (Санкт-Петербург, 2013), Международном конгрессе «Профилактика заболеваний» (Санкт-Петербург, 2013), Международном форуме «Старшее поколение» (Санкт-Петербург, 2015), VIII Международном конгрессе «Социальная адаптация, поддержка и здоровье пожилых людей в современном обществе» (Санкт-Петербург, 2015), Московской городской терапевтической конференции (Москва, 2015); Научно-практической конференции «Инновационные российские технологии в геронтологии и гериатрии», посвященной 25-летию Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии (Санкт-Петербург, 2017).

Основные результаты исследования внедрены в деятельность ряда лечебно-профилактических организаций г. Москвы, Санкт-Петербурга, используются в научной и педагогической деятельности Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 6 - в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ, 2 статьи в других журналах, 5 тезисов докладов, 1 программа для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст диссертации представлен на 116 страницах и содержит 17 таблиц, 11 рисунков, 5 формул. Список литературы включает 190 источников, из них источников иностранных авторов 71.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Проведенное исследование состояло из трех частей. Когорты пациентов, а также истории болезни и амбулаторные карты (при ретроспективном анализе) были сформированы и отобраны в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга (по договорам о двустороннем научном сотрудничестве) – больницы Святого Георгия №3 и больницы №31, которые являются клиническими базами АННО ВО «Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Первая часть исследования была посвящена вопросу изучения распространенности старческой астении и основных гериатрических синдромов, ассоциированных с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа у лиц пожилого возраста. К основным гериатрическим синдромам были отнесены следующие: падения; когнитивные расстройства; нарушения зрения; головокружение; нарушения стула; нарушения слуха; болевой синдром; синдром мальнутриции; синдром недержания мочи; пролежни.

Данная часть исследования носила ретроспективный когортный характер, в него было включено 949 пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа, продолжительностью заболевания в среднем $12,1 \pm 3,2$ лет. При проведении данного эпидемиологического исследования использован метод выкопировки данных из текущей медицинской документации, утвержденной Минздравом РФ. Клинические проявления гипогликемии устанавливались на основании изучения записей по анамнезу заболевания, дневникам наблюдения за пациентами и результатам параклинических методов исследования. В результате когортного ретроспективного исследования выделены 2 группы пациентов пожилого возраста: контрольная и основная.

В контрольную группу вошло 574 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 – 74 лет (мужчин – 202 чел., женщин – 372 чел., средний возраст составил $65,2 \pm 1,5$ года), которые в течение одного предшествующего года не имели зарегистрированных гипогликемических эпизодов.

В основную группу выделены 375 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 – 74 лет (мужчин – 148 чел., женщин – 227 чел., средний возраст составил $64,9 \pm 1,7$ года), которые в течение одного предшествующего года имели шесть и более зарегистрированных гипогликемических эпизодов.

Все пациенты основной и контрольной групп, включенные в исследование 1-го и 2-го этапов, были сопоставимы по характеру, течению и тактике

лечения имеющейся у них основной и сопутствующей полиморбидной патологии.

Во второй части проведенного исследования были изучены биохимические маркеры, отражающие особенности состояния оксидативного и цитокинового статуса у пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа во взаимосвязи со старческой астенией.

Во вторую часть исследования было включено 148 пациентов пожилого возраста (согласно классификации ВОЗ, 1963 г.), из которых было сформировано 2 группы:

1. Контрольная группа - 70 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60–74 года (мужчин – 28 чел., женщин – 42 чел., средний возраст составил $64,8 \pm 1,3$ года), у которых в течение одного предшествующего года не было зарегистрированных гипогликемических эпизодов. Контрольная группа была разделена на две подгруппы: первая – 39 человек без старческой астении, вторая – 31 человек со старческой астенией;

2. В основную группу было взято 78 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрастном периоде 60 – 74 года (мужчин – 30 чел., женщин – 38 чел., средний возраст составил $66,2 \pm 1,6$ года), у которых в течение одного предшествующего года было зарегистрировано не менее шести гипогликемических эпизодов. Основная группа также была подразделена на две подгруппы: первая – 35 человек без старческой астении, вторая – 43 человека со старческой астенией.

У пациентов второго этапа в сыворотке крови изучали содержание маркеров окислительного и цитокинового статуса. В качестве маркера прооксидатных процессов, отражающих содержание реактивных форм кислорода, мы использовали анализ содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-DG) в сыворотке крови. В качестве маркеров антиоксидантных процессов использовали анализ содержания супероксиддисмутазы (SODM) и каталазы (CTLS) в сыворотке крови. В качестве маркеров провоспалительных процессов использовали анализ содержания интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) в сыворотке крови, в качестве маркеров противовоспалительных процессов - интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10).

В третьей части исследования было проведено клинико-организационное исследование по разработке и внедрению модели профилактики развития и прогрессирования старческой астении при сахарном диабете, сопровождающемся гипогликемическими состояниями, в практику здравоохранения. В этой части исследования приняли участие все пациенты основной группы второго этапа (78 чел.), то есть пациенты пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа, у которых в течение одного предшествующего года было зарегистрировано не менее шести гипогликемических эпизодов. Однако, 2 человека выбыло из исследования в связи с летальными исходами (1 – по причине тромбоэмболии лёгочной артерии, 1 – по причине стволового инсульта).

Пациенты были разделены на две группы: контрольную - 35 пациентов, основную - 41 пациент. В отношении пациентов контрольной группы была выбрана стандартная стратегия терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом» (6-й выпуск, 2012; 7-й выпуск, 2015). Для назначения оптимального сбалансированного питания у пожилых пациентов с синдромом мальнутриции или риском синдрома мальнутриции нами разработана и применена оригинальная компьютерная программа «Динамика нутритивного статуса в процессе лечения и реабилитации» (Свидетельство о государственной регистрации № 2018613630), при помощи которой производился расчет метаболических потребностей организма (расход энергии, уровень основного обмена, суточное количество белка, жиров и углеводов). У пациентов основной группы стандартная стратегия была дополнена периодическим проведением специализированного гериатрического осмотра каждые 3 месяца с коррекций гериатрического статуса в зависимости от результатов осмотра. Учитывая тот факт, что у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и наличием синдрома мальнутриции или риска развития синдрома мальнутриции коррекция нутритивного статуса применением только диетотерапии невозможна. Поэтому пациентам основной группы наряду с разработкой индивидуальной диеты к основному рациону назначалась специализированная питательная смесь Нутризон (Nutricia, Нидерланды) по 1 порции в день [P. Szabolcs, 2017]. Нутризон – это питательная смесь со сбалансированным составом и высоким содержанием белка, применяющаяся в качестве дополнительного или основного питания; энергетическая ценность 100 мл смеси Нутризон – 100 ккал, содержание белков - 4 г, жиров – 3,9 г, углеводов – 12,3 г. В состав Нутризона входит также комплекс микро-, макроэлементов и витаминов (натрий, калий, кальций, фосфор, магний, цинк, железо, медь, молибден, фтор, марганец, селен, хром, йод, витамины А, D₃, К, Е, В₁, В₂, В₅, В₁₂, С), которые в совокупности обладают потенциальным протективным действием в отношении окислительного статуса. Смесь Нутризон, обогащая организм больного всеми необходимыми витаминами, микро- и макроэлементами, также предотвращает резкие скачки уровня сахара в крови, так как при изготовлении препарата не используется ни сахароза, ни глюкоза. Отмена препарата производилась после оценки нутритивного статуса пациента.

Ограничения исследования. Пациенты среднего возраста в исследование не включались, т.к. в отношении них не рассматривается понятие старческой астении и гериатрических синдромов. Пациенты с количеством гипогликемических эпизодов от одного до шести в год не включались в исследование, т.к. представляли собой переходную группу. Пациенты старческого возраста также не включались в исследование, в связи с более тяжелым гериатрическим и соматическим статусом, в их отношении необходимо проводить отдельное исследование.

Примененные методы. На всех этапах диагноз сахарного диабета второго типа и ассоциированных с ним гипогликемических состояний выставлялся в соответствии с Клиническими рекомендациями «Алгоритм специали-

зированной помощи больным сахарным диабетом» (6-й выпуск, 2012; 7-й выпуск, 2015).

Гериатрический осмотр и диагностика старческой астении проводились в соответствии с методическим руководством «Специализированный гериатрический осмотр» (Свидетельство № 2015620486), которое соответствует действующим «Порядкам оказания медицинской помощи» по профилю «гериатрия»» (приказ МЗ РФ от 29.01.2016 № 38н).

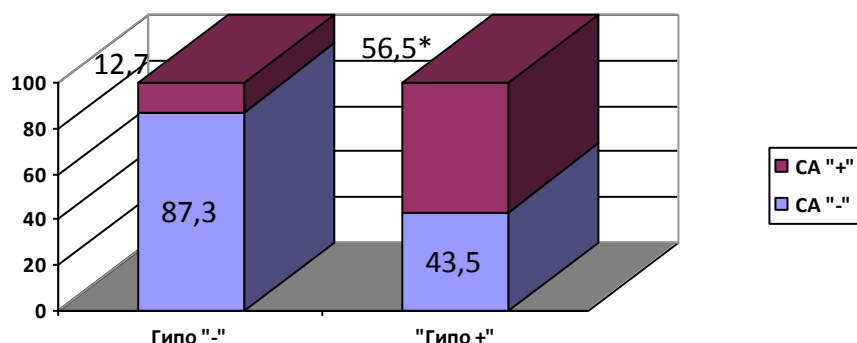
Биохимические исследования проводились на оборудовании и по методикам, сертифицированными Федеральной (ФСВОК) и международными (RIQAS, PREVECAL, EQAS) внешними программам оценки качества.

Для статистической обработки результатов исследования использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента. Критерий t-Стьюдента использован для выявления достоверных различий между количественными характеристиками исследуемых процессов. Для определения влияния некоторых клинических состояний при сахарном диабете на активность окислительных и антиокислительных процессов была проведена математико-статистическая обработка результатов исследования с использованием методов главных компонент программы «Statsoft Statistica v10 EN». При проведении статистической обработки данных, они были внесены в электронные таблицы «Excel», математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statgraphics plus for Windows», версия 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Старческая астения и гериатрические синдромы при сахарном диабете второго типа

У пациентов с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими эпизодами, старческая астения регистрировалась достоверно чаще, чем у пациентов с сахарным диабетом второго типа без гипогликемических эпизодов (рисунок 1).



* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без гипогликемических эпизодов
Рисунок 1. Распространенность старческой астении у пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Старческая астения у пациентов сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими эпизодами, была диагностирована в $56,5 \pm 0,04\%$ случаев (у 212 из 375 пациентов), а у пациентов без гипогликемических эпизодов – только в $12,7 \pm 0,02\%$ случаев (у 73 из 574 пациентов) ($p < 0,05$).

При изучении распространенности основных гериатрических синдромов при сахарном диабете второго типа у лиц пожилого возраста без гликемических эпизодов выявлены следующие закономерности.

Падения были наиболее распространенным синдромом и встретились в исследуемой когорте пациентов в $31,9 \pm 0,01\%$ случаев (183 человека). Далее в порядке убывания следовали следующие синдромы. Нарушения зрения (преимущественно за счет диабетической ретинопатии) имели место в $31,0 \pm 0,02\%$ случаев (178 человек), головокружение – $29,6 \pm 0,05\%$ (170 человек). Нарушения стула в нашем исследовании выявлены у $21,6 \pm 0,01\%$ больных (124 пациента).

Нарушения слуха являлись достаточно распространенной проблемой, поскольку они встречались в нашем исследовании в $17,8 \pm 0,02\%$ случаев (102 человека). Саркопения имела место в $10,1 \pm 0,01\%$ случаев (58 человек), синдром мальнутриции – $9,1 \pm 0,02\%$ (52 человека). В нашем исследовании недержание мочи было отмечено у $2,9 \pm 0,01\%$ исследуемых пациентов (17 человек). Когнитивные расстройства были выявлены в $15,0 \pm 0,02\%$ случаев (86 пациентов) (таблица 1).

Таблица 1

Распространенность основных гериатрических синдромов при сахарном диабете второго типа в пожилом возрасте

Гериатрический синдром	Без гипогликемических эпизодов (n=574)		С гипогликемическими эпизодами (n=375)	
	Абс.	%	Абс.	%
Падения	183	$31,9 \pm 0,01$	301	$80,3 \pm 0,03^*$
Нарушение зрения	178	$31,0 \pm 0,02$	126	$33,6 \pm 0,04$
Головокружение	170	$29,6 \pm 0,05$	140	$37,3 \pm 0,04$
Нарушения стула	124	$21,6 \pm 0,01$	80	$21,3 \pm 0,02$
Нарушения слуха	102	$17,8 \pm 0,02$	69	$18,4 \pm 0,03$
Саркопения	58	$10,1 \pm 0,0$	212	$56,5 \pm 0,03^*$
Синдром мальнутриции	52	$9,1 \pm 0,02$	82	$21,9 \pm 0,01^*$
Недержание мочи	17	$2,9 \pm 0,01$	12	$3,2 \pm 0,01$
Когнитивный дефицит	86	$15,0 \pm 0,02$	144	$38,4 \pm 0,03^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без гипогликемических эпизодов

Частота гериатрических синдромов при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими эпизодами была следующей. Падения были наиболее распространенным синдромом и встретились в исследуемой когорте пациентов в $80,3 \pm 0,03\%$ случаев (301 человек). Далее в порядке убывания следовали следующие синдромы. Нарушения зрения имели место в $33,6 \pm 0,04\%$ случаев

(126 человек), головокружение – в $37,3 \pm 0,04\%$ (140 человек). Нарушения стула в нашем исследовании выявлены у $21,3 \pm 0,02\%$ больных (80 пациентов). Нарушения слуха являлись достаточно распространенной проблемой, поскольку они встречались в нашем исследовании в $18,4 \pm 0,03\%$ случаев (69 человека). Саркопения имела место в $56,5 \pm 0,03\%$ случаев (212 человек), синдром мальнутриции – $21,9 \pm 0,01\%$ (82 человека). В нашем исследовании недержание мочи было отмечено у $3,2 \pm 0,01\%$ исследуемых пациентов (12 человек). Когнитивные расстройства были выявлены в $38,4 \pm 0,03\%$ случаев (144 пациентов) (таблица 1).

Таким образом, в изученной когорте пациентов пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом с гипогликемическими состояниями, такие гериатрические синдромы как падения, мальнутриция, саркопения и когнитивные расстройства были распространены достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов без гипогликемических эпизодов. С точки зрения клинической патофизиологии в формировании гипогликемических эпизодов наиболее важным является синдром мальнутриции.

Молекулярные взаимодействия при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом, в пожилом возрасте

Оксидативные процессы

В качестве маркера прооксидатных процессов, отражающих содержание реактивных форма кислорода, мы использовали анализ содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-DG) в сыворотке крови.

При проведении исследования выявлено, что в группе лиц пожилого возраста с гипогликемическими состояниями имело место достоверное превалирование проокислительных процессов по сравнению с лицами без гипогликемических состояний, в частности, выявлен достоверно более высокий уровень 8-OH-DG – соответственно $42,4 \pm 1,2$ пкмоль/л и $35,1 \pm 0,9$ пкмоль/л ($p < 0,05$). При этом наличие старческой астении усугубляло проокислительные процессы: в группе с гипогликемией показатель 8-OH-DG составил при старческой астении $46,1 \pm 1,2$ пкмоль/л против $38,0 \pm 1,0$ без старческой астении ($p < 0,05$); в группе без гипогликемии показатель 8-OH-DG составил при старческой астении $37,0 \pm 1,1$ пкмоль/л против $31,4 \pm 0,9$ без старческой астении ($p < 0,05$).

В качестве маркеров антиоксидантных процессов мы использовали анализ содержания супероксиддисмутазы (SODM) и каталазы (CTLS) в сыворотке крови

При проведении исследования выявлено, что в группе лиц пожилого возраста с гипогликемическими состояниями имело место достоверное снижение активности антиокислительных процессов по сравнению с лицами без гипогликемических состояний, в частности, выявлен достоверно более низкий уровень SODM – $213,5 \pm 2,6$ пкмоль/л и $298,2 \pm 8,8$ пкмоль/л соответственно ($p < 0,05$) и более низкий уровень CTLS – $110,2 \pm 7,3$ пкмоль/л и $203,9 \pm 11,4$ пкмоль/л соответственно ($p < 0,05$). В отношении антиоксидантных процессов

достоверного влияния старческой астении на их ингибицию в нашем исследовании выявлено не было, вероятно, за счет их существенной ингибиции вследствие сахарного диабета. Так, наличие старческой астении не приводило к дальнейшему усугублению антиокислительных процессов: в группе с гипогликемией показатель SODM в сыворотке крови составил $210,5 \pm 13,6$ пкмоль/л, в группе без гипогликемии - $272,2 \pm 10,1$ пкмоль/л ($p < 0,05$); показатель CTLS в сыворотке крови составил $106,0 \pm 8,4$ пкмоль/л и $190,2 \pm 14,3$ пкмоль/л соответственно ($p > 0,05$ всех значений по сравнению с соответствующим показателем у людей без старческой астении) (таблица 2).

Таблица 2

Факторный анализ влияния некоторых клинических состояний при сахарном диабете второго типа в пожилом возрасте на оксидативный статус

Клиническое состояние	Величина факторной нагрузки		
	8-OH-DG	SODM	CTLS
Гипогликемические эпизоды	0,891 ($p < 0,05$)	0,685 ($p < 0,05$)	0,715 ($p < 0,05$)
Старческая астения	0,812 ($p < 0,05$)	0,126 ($p > 0,05$)	0,215 ($p > 0,05$)

Таким образом, нами выявлено достоверно более интенсивное течение окислительных процессов и ослабление антиокислительных защитных механизмов при сахарном диабете, сопровождающемся гипогликемическими эпизодами, при этом наличие старческой астении еще больше усугубляло проокислительные процессы и не влияло на антиокислительные.

Цитокиновый статус

В качестве маркера провоспалительных процессов мы использовали анализ содержания IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α в сыворотке крови, в качестве маркеров противовоспалительных процессов - IL-4, IL-10.

В ходе исследования было выявлено, что наличие синдрома старческой астении было самостоятельным фактором достоверного ($p < 0,05$) усугубления цитокинового дисбаланса в провоспалительную сторону по всем изученным провоспалительным маркерам - IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α (таблица 3).

Также было выявлено, что наличие синдрома старческой астении было самостоятельным фактором достоверной ($p < 0,05$) ингибиции противовоспалительного компонента по изученным противовоспалительным маркерам - IL-4, IL-10, а наличие гипогликемических эпизодов было сопряжено с еще большей ингибцией противовоспалительного компонента по IL-10 (таблица 4).

Таким образом, нами выявлено достоверно более интенсивное течение провоспалительных процессов и ослабление противовоспалительных защитных механизмов у пациентов со старческой астенией, при этом сахарный диабет, сопровождающийся гипогликемическими эпизодами, еще больше усугублял ингибицию противовоспалительных процессов.

Таблица 3

Цитокиновый статус у пожилых людей с сахарным диабетом второго типа

Маркер	СА «-»		СА «+»	
	«СД гипо -»	«СД гипо +»	«СД гипо -»	«СД гипо +»
Провоспалительные процессы				
IL-1, пг/мл	322,2+9,6	330,1+8,2	396,6+11,2*	402,2+8,6*
IL-2, мг/мл	123,2+6,3	128,9+7,3	181,4+3,1*	188,2+7,9*
IL-6, мг/мл	6,3+0,6	7,0+1,0	9,2+0,4*	9,6+0,7*
TNF- α , пг/мл	153,2+8,2	161,0+11,3	249,4+10,2*	261,4+12,4*
Противовоспалительные процессы				
IL-4, нг/мл	15,8+0,4	14,2+0,6	8,7+2,3*	8,8+0,6*
IL-10, пг/мл	13,0+0,5	9,8+0,4**	7,2+0,5*	4,2+0,3***

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без старческой астении** $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без гипогликемических эпизодов

Таблица 4

Факторный анализ влияния некоторых клинических состояний при сахарном диабете на цитокиновый статус

Клиническое состояние	Величина факторной нагрузки					
	Провоспалительные процессы				Противовоспалительные процессы	
	IL-1	IL-2	IL-6	TNF- α	IL-4	IL-10
Гипогликемические эпизоды	0,325 ($p > 0,05$)	0,202 ($p > 0,05$)	0,219 ($p > 0,05$)	0,242 ($p > 0,05$)	0,318 ($p > 0,05$)	0,716 ($p < 0,05$)
Старческая астения	0,798 ($p < 0,05$)	0,814 ($p < 0,05$)	0,801 ($p < 0,05$)	0,912 ($p < 0,05$)	0,722 ($p < 0,05$)	0,803 ($p < 0,05$)

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗРАСТ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА

Описанные в предыдущих разделах данные позволили сформулировать основную концепцию модели совершенствования оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с гипогликемическими состояниями. Она заключается в следующем. Действующая система помощи при гипогликемических состояниях направлена на их профилактику и коррекцию, но не направлена на коррекцию последствий в виде прогрессирования старческой астении. В связи с этим, при гипогликемических состояниях у людей старших возрастных групп сохраняется повышенный риск неблагоприятных исходов. Однако, этот риск связан не с выбираемой по действующим критериям стратегией лечения.

В основе данной ситуации с точки зрения патофизиологических механизмов лежит нейроиммуноэндокринный дисбаланс, проявляющийся в дисбалансе оксидативного статуса, в активации провоспалительного статуса и инактивации противовоспалительного статуса, влекущий за собой по системе нейроиммуноэндокринной иерархии патологические сдвиги и в других компонентах нейроиммуноэндокринной системы. Клиническим выражением этого является прогрессирование таких гериатрических синдромов как саркопения, когнитивный дефицит и мальнутриция, что определяет и прогрессирование старческой астении.

Кроме того, сам по себе синдром мальнутриции является дополнительным фактором развития гипогликемических состояний и может замыкать патологические круги при сочетании старческой астении и сахарного диабета второго типа.

В связи с этим перспективной нишей совершенствования помощи является дополнение стандартных стратегий ведения пациентов пожилого возраста следующими клинико-патофизиологически обоснованными позициями: 1) проведение специализированного гериатрического осмотра; 2) использование препаратов, которые будут способствовать нормализации показателей оксидативного статуса; 3) коррекция синдрома мальнутриции путем применения мер нутритивной поддержки; 4) вопрос коррекции цитокинового дисбаланса средствами фармакотерапии является спорным, т.к. средств подобного механизма действия, которые можно было бы применять в соответствии с показаниями у людей с сахарным диабетом второго типа и старческой астенией на сегодняшний день нет, однако, можно ожидать его опосредованной нормализации за счет остальных компонентов модифицированной стратегии.

В рамках нашего исследования пациенты перед началом исследования и через 6 месяцев прошли обследование в соответствии с официальным методическим руководством «Специализированный гериатрический осмотр» (Свидетельство № 2015620486). В отношении пациентов контрольной группы (n=35) была выбрана стандартная стратегия терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом» (6-й выпуск, 2012, 7-й выпуск, 2015).

В отношении пациентов основной группы (n=41) стандартная стратегия была дополнена периодическим проведением специализированной гериатрического осмотра каждые 3 месяца с коррекций гериатрического статуса в зависимости от результатов осмотра и назначением Нутризона (Nutricia, Нидерланды) по 1 порции в день. Для назначения оптимального сбалансированного питания у пожилых пациентов с синдромом мальнутриции или риском синдрома мальнутриции использована оригинальная компьютерная программа «Динамика нутритивного статуса в процессе лечения и реабилитации» (Свидетельство о государственной регистрации № 2018613630).

Выработанная стратегия в целом достигла поставленных целей. Так, удалось достоверно ($p < 0,05$) изменить показатели окислительного статуса в сто-

рону ингибиции проокислительных процессов по показателю 8-OH-DG и активации антиокислительных процессов по показателям SODM и CTLS (таблица 5).

Таблица 5

Динамика показателей окислительного статуса у людей пожилого возраста в процессе лечения

Маркер	В начале исследования		Через 6 мес.	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Проокислительные процессы				
8-OH-DG, пкмоль/л	46,0±0,9	46,4±1,3	43,2±8,8	29,4±4,1***
Антиокислительные процессы				
SODM, пкмоль/л	214,2±2,9	212,8±4,1	220,5±9,9	284,2±7,1***
CTLS, пкмоль/л	111,4±6,3	110,0±8,2	122,4±10,3	181,3±5,3*,**

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до начала лечения

** $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе пациентов

Существенных изменений в цитокиновом статусе ожидаемо не произошло. Тем не менее произошло снижение активности провоспалительных процессов по показателю TNF- α с 204,2±6,2 до 202,3±7,4 ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6

Динамика показателей цитокинового статуса у людей пожилого возраста в процессе лечения

Маркер	В начале исследования		Через 6 мес.	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Провоспалительные процессы				
IL-1, пг/мл	400,2±8,1	404,4±10,1	390,3±14,2	382,4±10,3
IL-2, мг/мл	182,4±5,3	191,3±11,2	174,3±13,2	176,4±8,3
IL-6, мг/мл	9,8±0,9	9,5±1,0	9,2±0,3	9,1±2,8
TNF- α , пг/мл	261,4±9,1	258,4±7,2	204,2±6,2	202,3±7,4*,**
Противовоспалительные процессы				
IL-4, нг/мл	8,7±1,6	8,2±0,9	8,5±1,7	8,6±1,4
IL-10, пг/мл	4,1±0,5	4,3±0,4	4,7±0,5	4,4±0,3

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до начала лечения

** $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе пациентов

В результате применения возраст-ориентированной стратегии оказания помощи людям пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическим состоянием, произошло достоверное изменение структуры старческой астении через 6 месяцев за счет перехода из более тяжелых форм в преастению и увеличения ее доли в структуре с $21,8 \pm 0,02\%$ до $35,7 \pm 0,01\%$ (т.е. на 13,8%) и соответственно уменьшению доли пациентов с умеренной астенией с $23,8 \pm 0,01\%$ до $11,9 \pm 0,01\%$ (т.е. на 12,9%) (таблица 7).

Таблица 7

Старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста с гипогликемическими состояниями (доля пациентов с определенным состоянием здоровья, %)

Состояние пациентов по индексу старческой астении	В начале исследования		Через 6 мес.	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Хорошее здоровье	$10,7 \pm 0,03$	$10,6 \pm 0,02$	$11,0 \pm 0,02$	$12,2 \pm 0,04$
Преастения	$20,9 \pm 0,01$	$21,8 \pm 0,02$	$20,5 \pm 0,04$	$35,7 \pm 0,01^*$
Легкая астения	$32,6 \pm 0,02$	$30,6 \pm 0,02$	$29,9 \pm 0,05$	$26,2 \pm 0,03$
Умеренная астения	$21,4 \pm 0,02$	$23,8 \pm 0,01$	$23,4 \pm 0,02$	$11,9 \pm 0,01^*$
Выраженная астения	$14,4 \pm 0,03$	$13,2 \pm 0,04$	$15,2 \pm 0,04$	$14,0 \pm 0,02$
Всего	100	100	100	100

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Такое изменение распределения стало возможным благодаря обеспечению более стабильного гериатрического статуса по показателям мальнутриции, саркопении и когнитивных расстройств у пациентов, которых вели согласно модифицированной стратегии.

В отношении синдрома мальнутриции были получены следующие данные. Так, в динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности мальнутриции в группах пациентов, проведенных по возраст-ориентированной модели и по стандартной модели, через 6 месяцев были получены достоверные различия. При изначальной выраженности степени мальнутриции у пациентов, проведенных с использованием возраст-ориентированной модели в $23,8 \pm 0,4$ балла и проведенной по стандартной модели в $22,9 \pm 1,1$ балл, через 6 месяцев степень выраженности мальнутриции при реализации возраст-ориентированной стратегии снизилась до $12,4 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$), а при стандартной модели достоверно не изменилась - $21,9 \pm 2,2$ балла ($p > 0,05$).

В отношении саркопении были получены следующие данные. В динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности саркопении в группах пациентов, проведенных по возраст-ориентированной моде-

ли и по стандартной модели, через 6 месяцев были получены достоверные различия. При изначальной выраженности степени саркопении у пациентов, проведенных с использованием возраст-ориентированной модели в $31,4 \pm 0,9$ баллов и проведенной по стандартной модели в $32,2 \pm 3,3$ балла, через 6 месяцев степень выраженности саркопении при реализации возраст-ориентированной стратегии снизилась до $22,4 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$), а при стандартной модели достоверно не изменилась - $31,2 \pm 3,7$ балла ($p > 0,05$).

Что касается когнитивных расстройств, то при изначальной одинаковой степени выраженности когнитивных расстройств в группах пациентов, проведенных по возраст-ориентированной модели и по стандартной модели, через 6 месяцев были получены достоверные различия. При изначальной выраженности степени когнитивных расстройств у пациентов, проведенных с использованием возраст-ориентированной модели в $58,2 \pm 4,2$ балла и проведенной по стандартной модели в $58,3 \pm 5,1$ балла, через 6 месяцев степень выраженности когнитивных расстройств при реализации возраст-ориентированной стратегии снизилась до $34,2 \pm 2,9$ баллов ($p < 0,05$), а при стандартной модели достоверно не изменилась - $50,3 \pm 5,4$ балла ($p > 0,05$).

Также важным является снижение доли пациентов с гипогликемическими эпизодами. Так, в контрольной группе в течение полугода наблюдения гипогликемические эпизоды были зарегистрированы у 27 из 35 пациентов, т.е. в 77,1% случаев, в основной – значительно реже – только у 11 из 41 пациента, т.е. у 26,8% случаев.

Таким образом, разработанная клинико-патофизиологическая модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста основана на следующих подходах. Старческая астения и сахарный диабет второго типа являются состояниями, взаимоотягощающими друг друга, и оба они повышают риск развития гипогликемических состояний, которые еще в большей степени повышают риск развития и прогрессирования старческой астении (рисунок 2).

Патофизиологической основой взаимовлияния старческой астении и гипогликемических состояний при сахарном диабете второго типа являются оксидативный и цитокиновый дисбаланс, а также состояние мальнутриции как ведущего гериатрического синдрома у этих пациентов, который в свою очередь ассоциирован с падениями, саркопенией и когнитивными расстройствами. Вот почему клинико-патофизиологическая модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями на основе коррекции оксидативного, цитокинового и нутритивного дисбаланса позволяет достоверно изменить структуру старческой астении через 6 месяцев путем увеличения доли пациентов с преастенией на 13,8% за счет перехода из более тяжелых форм и, соответственно, уменьшения доли пациентов с умеренной астенией на 12,9%.



Рисунок 2. Клинико-патофизиологическая модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями.

ВЫВОДЫ

1. Старческая астения у пациентов сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими эпизодами, диагностируется достоверно чаще (в 56,5% случаев) по сравнению с пациентами, у которых гипогликемические эпизоды отсутствуют (12,7% случаев). При этом такие гериатрические синдромы, как падения, мальнутриция, саркопения и когнитивные расстройства, у них также распространены достоверно чаще, чем у пациентов без гипогликемических эпизодов.

2. У пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими состояниями, имеет место достоверное превалирование проокислительных процессов по сравнению с лицами без

гипогликемических состояний, что проявляется наличием достоверно более высокого уровня 8-OH-DG – соответственно $42,4 \pm 1,2$ пкмоль/л и $35,1 \pm 0,9$ пкмоль/л ($p < 0,05$); при этом, наличие старческой астении усугубляет про- окислительные процессы: в группе с гипогликемией показатель при старческой астении 8-OH-DG составляет $46,1 \pm 1,2$ пкмоль/л против $38,0 \pm 1,0$ без старческой астении ($p < 0,05$); в группе без гипогликемии показатель 8-OH-DG при старческой астении составляет $37,0 \pm 1,1$ пкмоль/л против $31,4 \pm 0,9$ без старческой астении ($p < 0,05$).

3. У пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими состояниями, имеет место достоверное снижение активности антиокислительных процессов по сравнению с лицами без гипогликемических состояний, что выражается в достоверном ($p < 0,05$) снижении уровня содержания SODM в сыворотке крови с $298,2 \pm 8,8$ до $213,5 \pm 2,6$ пкмоль/л, и уровня CTLS с $203,9 \pm 11,4$ до $110,2 \pm 7,3$ пкмоль/л ($p < 0,05$). Однако присоединение старческой астении дальнейшего ингибирующего влияния на эти процессы не оказывает.

4. У пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа выявляется достоверно более интенсивное течение провоспалительных процессов и ослабление противовоспалительных защитных механизмов, особенно при наличии старческой астении, при этом сахарный диабет второго типа, сопровождающийся гипогликемическими эпизодами, еще больше усугубляет ингибцию противовоспалительных процессов, что проявляется в снижении уровня IL-10 в сыворотке крови с $7,2 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

5 Разработанная клиничко-патофизиологическая модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями на основе коррекции оксидативного, цитокинового и нутритивного дисбаланса позволяет достоверно изменить структуру старческой астении через 6 месяцев путем увеличения доли пациентов с преастенией на 13,8% за счет перехода из более тяжелых форм и, соответственно, уменьшения доли пациентов с умеренной астенией на 12,9%, а также снизить частоту гипогликемических эпизодов с 77,1% до 26,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У людей старших возрастных групп, страдающих сахарным диабетом с гипогликемическими состояниями, целесообразно проводить оценку старческой астении один раз в 6 месяцев для объективизации гериатрического статуса.

2. С целью профилактики развития и прогрессирования старческой астении у пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими состояниями, в схемы терапии целесообразно включать питательные энтеральные смеси с повышенным содержанием белка, а также витаминов и микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами.

3. Для коррекции статуса питания у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими состояниями, целесообразно применять оригинальную компьютерную программу «Динамика нутритивного статуса в процессе лечения и реабилитации».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах из перечня ВАК РФ

1. Возраст-ориентированная тактика профилактики синдрома старческой астении у пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа /Шарова А.А., **Мурсалов А.У.**// Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5.

2. Молекулярные взаимодействия при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа, в пожилом возрасте / Медзиновский Ю.Ф., Плотникова А.А., **Мурсалов А.У.**// Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 1.

3. Гипогликемия в гериатрической практике / **Мурсалов А.У.**, Порунова Т.В., Курило И.Н., Позднякова Н.М. // Врач. – 2016. - № 6. – С. 5-7.

4. Сахарный диабет у пациентов пожилого возраста / **Мурсалов А.У.**, Варавина Л.Ю., Прядко Л.В. // Медицинская сестра. - 2016. - № 4. - С. 31-32.

5. Факторы риска уродинамических расстройств у людей пожилого возраста в условиях острого стрессового воздействия / Маслов П.В., Медведев Д.С., Мурсалов С.У., Большаков А.А., **Мурсалов А.У.**, Аргвлиани Л.Н., Климов А.С. // Клиническая геронтология. - 2014. - Т. 20. - № 11-12. - С. 29-33.

6. Терапия анемического синдрома в гериатрической практике / Чижова М.А., Варавина Л.Ю., **Мурсалов А.У.** // Врач. – 2014. - № 6. – С. 87-89.

Статьи в других журналах

7. Оксидативные и цитокиновые процессы у пациентов с синдромом старческой астении при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа /Медзиновский Ю.Ф., Плотникова А.А., **Мурсалов А.У.**, Шуляковский В.В., Хаммад Е.В.,// Геронтология. - 2017. - №1. – С. 52-59.

8. Профилактика падений у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом второго типа / Бахмутова Ю.В., **Мурсалов А.У.** // Геронтология. – 2016. - Т. 4, № 1. - С. 3-12.

Тезисы докладов

9. Распространенность основных гериатрических синдромов у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом /**Мурсалов А.У.**, Медведев Д.С., Кветная Т.В. // Научно-практическая конференция «Инновационные российские технологии в геронтологии и гериатрии», посвященная 25-летию Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии / Успехи геронтологии. – 2017. - № 6 (прил) – С. 52.

10. Оксидативный дисбаланс и гипогликемические состояния у пожилых людей, страдающих сахарным диабетом второго типа /Порунова Т.В., Прощаев К.И., Кветная Т.В., Курило И.Н., **Мурсалов А.У.**, Бирюкова И.В.// Материалы Международного форума «Старшее поколение», ч .2. - СПб. - 2016. – С. 88.

11. Цитокиновый дисбаланс при нестабильном течении сахарного диабета второго типа/ Хаммад Е.В., **Мурсалов А.У.** // Тез.докл. 1-го Интернет – форума им. В.Ф. Купревича. – М., 2015. – С. 28.

12. Нестабильное течение сахарного диабета второго типа и клиническое последствия в пожилом возрасте /Реутов Д.В. Хаммад Е.В., **Мурсалов А.У.** // Тез.докл. 1-го Интернет – форума им. В.Ф. Купревича. – М., 2015. – С. 31.

13. Оценка нарушений качества жизни пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом/**Мурсалов А.У.** //4 научно-практическая геронтологическая конференция с международным участием «Геронтологический форум им. В.Ф. Купревича», ч. 2. – М, 2013. – С. 99.

Авторские свидетельства

14. Программа для ЭВМ «Динамика нутритивного статуса в процессе лечения и реабилитации» / С. Г. Горелик, А. Н. Ильницкий, **А. У. Мурсалов** и др.// Свидетельство № 2018613630, правообладатель Фед. Гос. автон. образ. учрежд. высш. проф. образ. «Белгор. гос. нац.иссл.ун-т.»-заявка № 2018611358, дата пост. 13.02.2018, дата регистр. 21.03.2018.

Условные обозначения

Гипо – гипогликемические состояния

СА – старческая астения

СД – сахарный диабет

CTLS – каталаза

IL – интерлейкины

TNF- α – фактор некроза опухолей альфа

SODM – супероксиддисмутаза

8-OH-DG - 8-дезоксигуанозин