



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Некоторые аспекты старения эндокринной системы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.09.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Население мира и Республики Беларусь прогрессивно стареет, что определяет актуальность изучения различных аспектов старения. Роль эндокринной системы в старении неоспорима, но наряду с известными патологическими состояниями имеются менее изученные особенности. Снижение секреции гормона роста, нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гипоталамо-нейрогипофизарно-почечной оси и водного гомеостаза, а также и рассмотрение вопросов их потенциальной коррекции являются предметом обсуждения данной публикации.

Ключевые слова: старение, эндокринная система, гормон роста, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, гипоталамо-нейрогипофизарно-почечная ось и водный гомеостаз

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Some Aspects of Endocrine System Aging

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.09.2023

Accepted: 12.10.2023

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

The population of the world and the Republic of Belarus is progressively aging, which determines the relevance of learning different aspects of aging. The role of the endocrine system in aging is undeniable, but along with the known pathological conditions, there are less studied features. Decreased secretion of growth hormone, disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, hypothalamic-neurohypophyseal-renal axis and water homeostasis, as well as consideration of their potential correction are the subject of discussion in this publication.

Keywords: aging, endocrine system, growth hormone, hypothalamic-pituitary-adrenal system, hypothalamic-neurohypophyseal-renal axis and water homeostasis



■ ВВЕДЕНИЕ

По прогнозам специалистов, к 2050 году доля пожилого населения Земли (старше 65 лет) увеличится более чем в два раза и достигнет 1,5 миллиарда человек, что составит 22% жителей планеты. Возрастная периодизация по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения определяет пожилой возраст с 60 лет. Увеличение продолжительности жизни обусловлено в первую очередь снижением младенческой смертности. Весомый вклад в увеличение продолжительности жизни вносит развитие доступности медицинской помощи, включая санитарно-гигиенические мероприятия, образ жизни, социальная среда и другие факторы. Население Беларуси стареет быстрее, чем население мира в целом. Ресурсный центр Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА) докладывает, что средний возраст жителей нашей страны в начале 2011 года достиг 39,6 года, а среднестатистическому жителю планеты только 28 лет. Численность пожилых людей уже сегодня приближается к численности детей: люди в возрасте старше 65 лет составляют 13,8%, а дети до 16 лет – 16%. Белорусы в возрасте 60+ составляли в 1980 году 13,7% населения, в 2017 году – 21%, а, по прогнозам, к 2040 году их численность увеличится до 29,5% [1]. На рис. 1 приведена половозрастная пирамида населения Республики Беларусь, свидетельствующая о высокой доле пожилого населения.

В. Дильман во второй половине прошлого века выдвинул эндокринную (элевационную) теорию старения, основанную на изменении регуляторных взаимосвязей нейроэндокринной системы. При этом снижение половых гормонов является пусковым механизмом начала старения, что позволило обосновать использование заместительной терапии. В настоящее время известно, что с возрастом происходит снижение физических и когнитивных функций, однако степень, в которой возрастные изменения гормональной регуляции и увеличение распространенности специфических эндокринных заболеваний способствуют снижению физических и когнитивных функций, до конца не изучена. Обсуждаются вопросы, касающиеся гормональных изменений, происходящих с возрастом, и дифференциации «нормального старения»

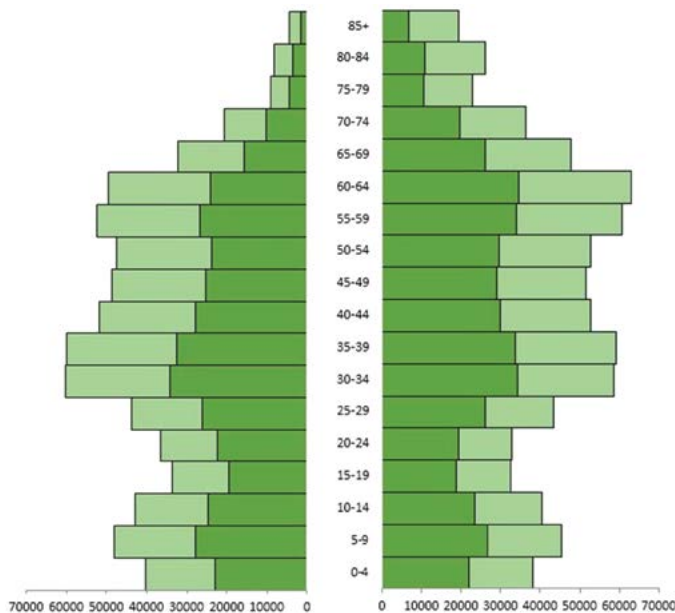


Рис. 1. Половозрастная пирамида населения Республики Беларусь
Fig. 1. Sex and age pyramid of the population of the Republic of Belarus

и эндокринного заболевания, развившегося в пожилом возрасте. Общие факторы, влияющие на продукцию гормонов в пожилом возрасте, наряду с возрастными физиологическими изменениями включают особенности питания, нарушения сна, адинамию, уменьшение инсоляции и потребления жидкости, распространенность различных заболеваний и использование лекарств. С увеличением возраста регистрируется рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, гипотиреозом, гиперпаратиреозом, узловым зобом. Но при этом выявляются множественные эндокринные нарушения, целесообразность коррекции которых широко обсуждается. Постулатом является снижение продукции половых гормонов с возрастом. Со второй половины XX века активно изучаются вопросы менопаузы и возрастного дефицита андрогенов. Также изучены вопросы развития и течения сахарного диабета, гипотиреоза у пожилых.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассмотрение менее изученных, но представляющих интерес проблем гормональных нарушений у пожилых, включающих секрецию гормона роста, функцию системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники и гипоталамо-нейрогипофизарно-почечной оси, регулирующей водный баланс.

1. Гормон роста (ГР)

Известно, что ГР выделяется пульсами, пик его секреции приходится на середину полового созревания, впоследствии снижаясь на 50% каждые 7–10 лет. Частота пульсов с возрастом не изменяется (примерно 18 пульсов в течение суток). Снижение уровня ГР с возрастом проявляется в уменьшении амплитуды секреторных эпизодов и менее значимым угнетением его секреции между импульсами. Параллельно отмечается снижение соматомедина С (сывороточного инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Аналогичные процессы задокументированы у всех видов млекопитающих. У людей в результате описанных процессов к 80-летнему возрасту уровни ГР аналогичны таковым у молодых людей с дефицитом ГР [2–4]. На рис. 2 приведены данные о различиях в секреции ацил-грелина, мощного стимулятора ГР, и ГР, демонстрирующие снижение их секреции. Документированное снижение секреции ГР получило название соматопаузы и явилось предпосылкой для обсуждения потенциала использования лекарственных средств ГР в качестве антивозрастной терапии. В исследовании высокоактивных (велосипедистов) пожилых мужчин (n=84) и женщин (n=41) в возрасте 55–79 лет было показано, что сывороточный ИФР-1 снижался с возрастом, в то время как уровень тестостерона сохранялся. Авторы предполагают, что гормональные изменения, связанные со старением, влияют не только на процесс старения, но и на бездействие [5].

American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) выступила за использование ГР у пожилых в качестве протектора старения, а Американская медицинская ассоциация (АМА) настаивала на отсутствии доказательной базы таких действий. Официальная позиция, основанная на доказательной медицине, поддерживает точку зрения о том, что замещение дефицита ГР у детей и взрослых сопровождается положительными результатами в отношении скорости роста у детей, состава тела, липидов, физической формы и минеральной плотности костной ткани. Рекомбинантный ГР человека (rhGH) одобрен для детей с нарушениями роста или низкорослостью и взрослых с дефицитом ГР или с истощением при ВИЧ/СПИДе и кахексией. В настоящее время ни rhGH, ни секретогоги ГР (мациморелин, капроморелин и др.) не одобрены для использования в качестве омолаживающих средств. Это заключение основано на результатах нескольких исследований. В 2007 г. Liu и соавт. наблюдали за 220 здоровыми пожилыми людьми в целом 107 лет (средний курс лечения rhGH составил 27 нед. (14 мкг/кг/сут). Обнаружены небольшие изменения в составе тела (снижение жировой массы [–2,1 кг (95% ДИ, от –2,8 до –1,35 кг)] и увеличение мышечной массы тела [2,1 кг (ДИ, от 1,3 до 2,9 кг)], больше у мужчин, чем у женщин). Зарегистрированы неблагоприятные явления – отеки, артралгии, синдром запястного канала, гинекомастия, более частое развитие СД и снижение гликемии натощак.

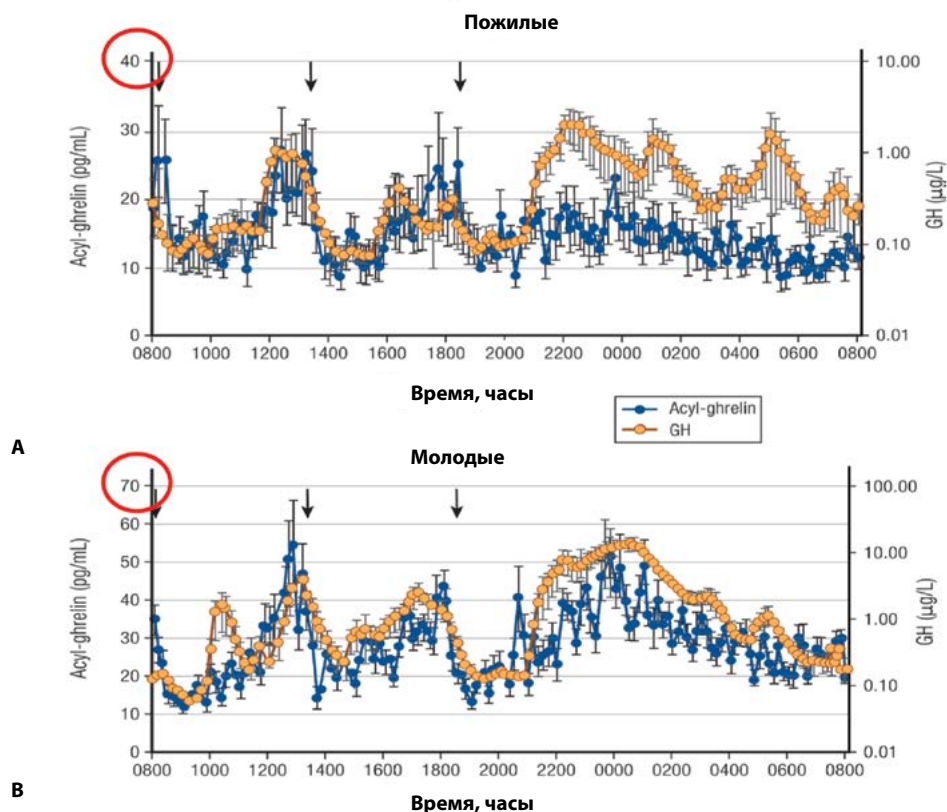


Рис. 2. 24-часовые профили ацил-грелина (левая ось) и ГР (правая ось)
Fig. 2. 24-hour profiles of acyl-ghrelin (left axis) and GR (right axis)

Nass R., Farhy L.S., Liu J., et al. Age-dependent decline in acyl-ghrelin concentrations and reduced association of acyl-ghrelin and growth hormone in healthy older adults. JCEM. 2014;99(2):602–608

В результате авторы заключили, что rhGH не может быть рекомендован в качестве омолаживающей терапии [6].

В двух рандомизированных клинических исследованиях стимуляторов секреции ГР (МК-677 – пероральный миметик грелина, капроморелин – агонист секреции ГР) у пожилых повышали уровни ГР, увеличивая амплитуду пульсов ГР до уровней молодых [4, 7]. В течение 12 мес. МК-677 усиливал пульсирующую секрецию ГР и увеличивал обезжиренную массу, но не влиял на абдоминальный висцеральный жир, общую жировую массу, силу или физическую функцию. Масса тела увеличивалась вместе с повышением аппетита, легким отеком нижних конечностей и болью в мышцах, наряду с небольшим повышением уровня глюкозы и кортизола натощак и снижением чувствительности к инсулину [4]. Исследование с капроморелином было прекращено досрочно из-за несоответствия установленным критериям эффективности лечения. При минимальных метаболических эффектах побочные эффекты включали усталость, бессонницу и небольшое повышение уровня глюкозы натощак, HbA1c показателей инсулинорезистентности [7].

Кроме того, потенциальные побочные эффекты стимуляции ГР на злокачественность, старение и укорочение теломер вызывают озабоченность при проведении ГР-терапии у пожилых [8].

Существует противоположная точка зрения, заключающаяся во влиянии дефицита ГР на продолжительность жизни. Эксперименты на беспозвоночных и позвоночных свидетельствуют, что факторы, снижающие функцию путей GH/IGF-1/инсулина, увеличивают продолжительность жизни, однако не ясно, распространяется ли это на людей.

2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС)

Надпочечники вырабатывают несколько классов гормонов из разных типов клеток или зон (минералокортикоид альдостерон в клубочковой зоне, глюкокортикоид кортизол из пучковой зоны и предшественники андрогенов DHEA и DHEAS из ретикулярной зоны; мозговое вещество надпочечников является продолжением симпатической нервной системы, которая выделяет катехоламины).

2.1.1. Глюкокортикостероиды

Динамические изменения ГГНС с возрастом характеризуются: сглаживанием суточного ритма и более ранним утренним пиком), что приводит к более высокой суточной секреции кортизола и свободного кортизола, но без разницы в стероид-секс-связывающем глобулине; повышением чувствительности к стрессу из-за снижения ингибирования отрицательной обратной связи кортизолом; пролонгированием реакции стимуляции секреции кортизола экзогенным АКТГ [9].

Учитывая потенциальный вклад кортизола во множество зависящих от возраста заболеваний и снижение физических функций, перечисленные особенности могут иметь широкие последствия:

- регуляция локальной глюкокортикоидной активности, независимая от влияния АКТГ, может происходить при регенерации кортизола из кортизона с помощью фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (11 β HSD1);
- экспрессия 11 β HSD1 в коже увеличивается с возрастом, что может усиливать катаболическое действие кортизола на кожу, не влияя на выработку кортизола надпочечниками;
- экспрессия 11 β HSD1 в мышцах обратно коррелирует с силой у пожилых людей, что позволяет предположить, что при старении усиленное катаболическое действие кортизола может происходить через этот механизм [10, 11].

Развивающаяся у пожилых гиперкортизолемиа незначительна и не вызывает серьезных возрастных заболеваний, но модуляция ее действия может результироваться в развитие легкой АКТГ-независимой гиперкортизолемиа вследствие аденом и гиперплазии надпочечников. В то же время у пожилых увеличивается вероятность субклинического гиперкортизолизма, который ассоциирован с доброкачественным и связан с повышенной регистрацией артериальной гипертензии, нарушений толерантности к глюкозе и сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и переломов позвонков [12]. Второй аспект касается рака предстательной железы, когда длительное лечение антагонистом андрогенных рецепторов энзалутамидом приводит к усилению экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, что стимулирует экспрессию ранее регулируемых андрогенами онкогенов [13]. И, наконец, доказано, что ранняя стадия болезни Альцгеймера характеризуется более высоким уровнем кортизола, что предсказывает более быстрое прогрессирование симптомов деменции и ухудшение функции височной доли [14]. Приведенные факты демонстрируют, что манипулирование биологической активностью кортизола, особенно тканеселективным способом, может принести пользу при некоторых заболеваниях, распространенных у пожилых людей.

В настоящее время одобрено несколько методов лечения манифестного гиперкортизолизма (мифепристон, пасиреотид, осилдростат и левокетоканазол), однако отсутствует опыт их использования при субклиническом гиперкортизолизме.

2.2. Андрогены

Циркулирующие уровни DHEAS достигают максимума в возрасте 25 лет, а затем постепенно снижаются, достигая характерной для детского возраста концентрации к 80 годам у большинства взрослых, что отражает постепенное уменьшение размера ретикулярной зоны [15]. Причина этого изменения неизвестна, но оно привлекло внимание специалистов как потенциальный медиатор процесса старения, отражающий анаболическое действие андрогенов.

У женщин около 50% циркулирующего тестостерона образуется из 19-углеродных предшественников андрогенов коры надпочечников, включая DHEA, DHEAS и андростендион. У мужчин основным источником синтеза андрогенов (тестостерона) являются яички. Следовательно, связанное с возрастом снижение выработки стероидов в ретикулярной зоне может иметь большее влияние для женщин и мужчин с гипогонадизмом.

Также в пуле андрогенов коры надпочечников продуцируются 11-окисигенированные андрогены, в первую очередь 11 β -гидроксиандростендион (11ОНА4), который в результате метаболизма в других тканях превращается в андроген 11-кетотестостерон (11КТ). У женщин уровень DHEA, DHEAS, андростендиона и тестостерона снижается начиная с 30 лет; однако уровни 11ОНА4 и 11КТ незначительно повышаются в девятом десятилетии и лишь незначительно снижаются в течение этого возрастного периода у мужчин [16, 17]. Поскольку 11КТ теоретически может оказывать отрицательное воздействие на оси половых желез, этот вклад может стать важным у пожилых мужчин.

Использование андрогенов у мужчин с гипогонадизмом традиционно рассматривается с позиции нарушения функции яичек. У женщин терапия тестостероном применяется при гипоактивном расстройстве полового влечения. Ограничение показаний обусловлено отсутствием специальных лекарственных форм тестостерона и данных об их безопасности и эффективности для женщин (отсутствуют наблюдения свыше 24 месяцев) [18].

Надпочечниковый андроген – DHEA (прастерон), вводимый интравагинально, улучшает симптомы вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе за счет увеличения толщины эпителия, плотности коллагеновых волокон (*Lamina propria*) и общей плотности влагалища [19].

Системные эффекты DHEA противоречивы. Несколько исследований приема добавок DHEA (25–50 мг/сут в течение 1–2 лет) пожилыми мужчинами и женщинами показали восстановление его уровней и повышение циркулирующего тестостерона и эстрадиола у женщин в постменопаузе. В ходе этих испытаний наблюдалось небольшое улучшение минеральной плотности костной ткани. Не наблюдалось улучшения площади поперечного сечения мышц или их силы и улучшения качества жизни. Эти исследования не подтверждают широкого использования добавок ДГЭА в качестве омолаживающего средства [20–22].

2.3. Минералокортикоиды

С момента рождения у младенцев вырабатывается большое количество альдостерона для компенсации устойчивости почек новорожденных к минералокортикоидам при низком содержании натрия в грудном молоке. Со временем содержание натрия в рационе увеличивается, а потребность в альдостероне снижается. Высокое потребление соли с продуктами питания взрослыми приводит к подавлению выработки ренина и частичной атрофии клубочковой зоны коры надпочечников. В результате надпочечники взрослых становятся все более неоднородными после 40 лет. Иммуногистохимические исследования выявляют очаги клеток, экспрессирующих фермент альдостеронсинтазу (CYP11B2) под капсулой надпочечника, первоначально называемые кластерами клеток, продуцирующих альдостерон (*aldosterone-producing micronodules* (APMs)), а теперь называемые АПМ. Клетки АПМ обычно содержат соматические мутации в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов, регулирующих выработку альдостерона. Поскольку с возрастом количество надпочечников с непрерывной клубочковой зоной уменьшается, количество этих АПМ и их общая площадь параллельно увеличиваются [23–25].

Клетки-предшественники надпочечников подвергаются отбору для получения клонов с соматическими мутациями в генах ионных каналов, которые обеспечивают выживание и выработку альдостерона в отсутствие стимуляции ангиотензином II, что может привести к образованию клеток, которые пролиферируют в АПМ. Накопление АПМ приводит к различной степени автономной выработке альдостерона, и, если нагрузка становится достаточно высокой, это может привести к первичному альдостеронизму, сопровождающемуся односторонней или двусторонней узелковой гиперплазией надпочечников. В то же время другие мутации могут приводить к формированию аденом, продуцирующих альдостерон. Приведенная модель могла бы объяснить развитие различных форм первичного альдостеронизма, а также рост его распространенности с возрастом параллельно с соль-чувствительной артериальной гипертензией.

Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон, эплеренон, финеренон) доступны для лечения первичного гиперальдостеронизма и соль-чувствительной артериальной гипертензии, что приобретает особую актуальность в случае развития АПМ без доминирующего аденоматозного образования в надпочечнике.

3. Гипоталамо-нейрогипофизарно-почечная ось и водный гомеостаз

Старение вызывает изменения, которые влияют на нормальный водный гомеостаз. Конечный результат – пожилые испытывают снижение гомеостатического резерва с последующей повышенной восприимчивостью к патологическим и ятрогенным причинам нарушения водного гомеостаза. Явный возрастной дефицит реакции на жажду, по-видимому, возникает из-за снижения чувствительности к осмотической стимуляции, в результате ощущение жажды и соответствующая реакция питья на жажду в ответ на повышение осмоляльности плазмы нарушаются. Вероятно, этот дефект возникает из-за снижения активности нейронных путей, принимающих участие в передаче осмотической сенсорной информации в высшие корковые центры, ответственные за восприятие жажды и откуда исходят активируемые жаждой реакции на питье [26]. Описано два основных потенциальных механизма этого процесса. Первый механизм основывается на исследовании, которые показали, что дефект может быть вызван более высоким осмотическим значением, которое приводит к притуплению реакции жажды у пожилых людей. Второй вариант считает важными изменения в опосредованном барорецепторами контроле жажды. В результате увеличение объема плазмы у пожилых людей не приводит к нормальному подавлению жажды, наблюдаемому у молодых. Потеря адекватных реакций на жажду как на осмотические, так и на объемные стимулы ставит под угрозу важнейшие компенсаторные механизмы, ответственные за стремление восполнить потерянную организмом жидкость, что является основным физиологическим средством коррекции гиперосмолярного состояния [27].

На рис. 3 приведены значения концентрации в плазме ионов натрия и общее потребление воды здоровыми пожилыми и молодыми после 24-часового обезвоживания. Показаны изменения исходных концентраций натрия до дегидратации (Pre) и после дегидратации (Post). В этом исследовании свободный доступ к воде был разрешен в течение 60 мин. после обезвоживания, начавшегося со времени = 0 мин. Совокупное потребление воды в течение периода питья молодыми и пожилыми испытуемыми, показанное на гистограмме, свидетельствует о том, что несмотря на большее первоначальное повышение натрия, пожилые участники пили значительно меньше воды, что приводило к меньшей коррекции повышенного уровня натрия [27].

Важным и распространенным фактором формирования изменений водного баланса у пожилых является снижение скорости клубочковой фильтрации вследствие потери максимальной способности концентрировать мочу. Значимость таких дефектов очевидна: неспособность максимально экономить свободную воду способствует развитию дефицита воды в организме и может способствовать развитию гиперосмоляльности и гиповолемии. В сочетании со снижением жажды это представляет собой вероятную причину наблюдаемого увеличения частоты гипернатриемии у пожилых [28].

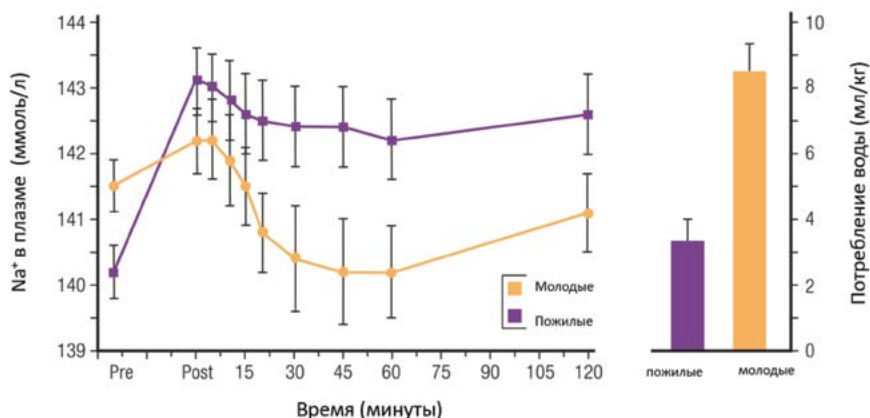


Рис. 3. Концентрация в плазме Na⁺ и общее потребление воды здоровыми пожилыми и молодыми после 24-часового обезвоживания
Fig. 3. Plasma Na⁺ concentration and total water intake by healthy elderly and young people after 24-hour dehydration

Phillips P.A., Johnston C.L., Gray L. Disturbed fluid and electrolyte homeostasis following dehydration in elderly people. *Age Ageing*. 1993;22(Suppl 1):S26–S33

Кроме того, пожилые подвергаются более высокому риску развития сердечной недостаточности и цирроза печени, которые связаны с перегрузкой объемом. Также они подвержены риску непреднамеренной ятрогенной гипергидратации в результате внутривенной и энтеральной гидратационной терапии [29]. Таким образом, неспособность надлежащим образом выводить жидкость из организма предрасполагает к развитию гипосмолярной гипонатриемии у пожилых.

Секреция аргинин-вазопрессина (AVP) и его воздействие на конечные органы составляют 2 наиболее интересных и, возможно, наименее изученных аспекта водного гомеостаза у пожилых. Большинство исследователей сходится во мнении, что базальная секреция AVP сохраняется и увеличивается при нормальном старении, однако секреторный ответ AVP, то есть чувствительность осморорецепторов к осмоларным стимулам, повышается при нормальном старении [30]. Приведенные факты свидетельствуют о том, что секреция AVP представляет собой одну из немногих эндокринных реакций, которая увеличивается, а не уменьшается с возрастом. Вероятно, что повышенная секреция AVP у пожилых людей и неспособность максимально подавлять секрецию AVP во время приема жидкости в сочетании с врожденной неспособностью максимально выводить свободную воду увеличивают вероятность того, что гипосмолярная гипонатриемия будет возникать с большей частотой у пожилых людей [31].

3.1. Гиперосмолярность и гипернатриемия при старении

Аксимой является факт, что гипернатриемия обязательно отражает повышение осмолярности плазмы. Перекрестные исследования госпитализированных пожилых пациентов и пожилых жителей учреждений длительного ухода показывают, что частота гипернатриемии колеблется от 0,3% до 8,9%. Гипернатриемия является распространенным диагнозом у пожилых, от 60% до 80% случаев гипернатриемии у пожилых возникает после госпитализации. Аналогично до 30% пожилых испытывают гипернатриемию после госпитализации по экстренным показаниям [32].

По мере развития гипернатриемии нормальные физиологические реакции сохраняют водный гомеостаз за счет осмотически стимулированной секреции AVP, способствующей сохранению воды в почках, наряду с сопутствующей мощной стимуляцией жажды

для восстановления дефицита воды в организме. Хотя сохранение воды почками может предотвратить развитие тяжелой гиперосмоляльности, только соответствующая стимуляция жажды с последующим увеличением потребления воды может восполнить дефицит жидкости в организме и тем самым привести к нормализации осмоляльности. Эта физиологическая реакция нарушается с возрастом: у пожилых пациентов снижается восприятие жажды и притупляется способность максимально концентрировать мочу в ответ на AVP. Дополнительный фактор, который может вызывать и/или усугублять гипернатриемию у госпитализированных пожилых, – осмотический диурез по целому ряду причин: мобилизация мочевины после гидратации для преренальной азотемии, повышенная белковая нагрузка при парентеральном или энтеральном питании и повышенный катаболизм тканей. Таким образом, пожилые имеют значительно повышенную восприимчивость к различным ситуациям, которые могут вызвать гипернатриемию и гиперосмоляльность, с сопутствующим увеличением заболеваемости и смертности, которые сопровождают это расстройство.

Клинические последствия гипернатриемии весьма значимы. В ретроспективном исследовании (анализ исходов у 162 пожилых с гипернатриемией, что составляет 1,1% от всех пожилых пациентов, поступивших для оказания неотложной стационарной помощи) все пациенты были в возрасте не менее 60 лет с $\text{Na}^+ > 148$ ммоль/л. Смертность от всех причин у пациентов с гипернатриемией составила 42%, что в 7 раз больше, чем у пациентов с нормонатриемией соответствующего возраста. Кроме того, у 38% пациентов с гипернатриемией, доживших до выписки, была значительно снижена способность к самообслуживанию [33].

Более поздний анализ крупных баз данных подтвердил связь между гипернатриемией и повышением смертности от всех причин, а также смертности от коронарных событий и инфекций. Хотя гипернатриемия связана с худшими исходами у всех пациентов, она особенно связана с повышенной смертностью в отделении интенсивной терапии, при этом скорректированные нечетные коэффициенты смертности варьируются от 2,03 при $\text{Na}^+ 146\text{--}150$ ммоль/л до 2,67 при $\text{Na}^+ > 150$ ммоль/л [34].

Основным краеугольным камнем профилактики гиперосмоляльности и гипернатриемии у пожилых пациентов является адекватная гидратация. Агрессивная гидратация гипотоническими растворами показана для снижения Na^+ в сыворотке крови до нормального уровня в течение первых 48 час. после госпитализации [35]. Этот постулат важен, так как недавнее ретроспективное исследование 449 пациентов, госпитализированных с $\text{Na}^+ > 155$ ммоль/л, не подтвердило того, что быстрая коррекция гипернатриемии ($> 0,5$ ммоль/л/ч) была связана с более высоким риском смертности, судорог, изменения сознания и/или отека головного мозга у взрослых пациентов в критическом состоянии с гипернатриемией, возникшей при поступлении или приобретенной в больнице [36]. Пожилым с установленным диагнозом дефицита AVP (абсолютный дефицит AVP или центральный несахарный диабет) следует назначать десмопрессин. Следует понимать, что десмопрессин в значительной степени метаболизируется путем выведения почками, поэтому пожилые более склонны к гипонатриемии при терапии десмопрессином из-за связанного с возрастом снижения скорости клубочковой фильтрации. Опубликовано несколько исследований по применению десмопрессина для лечения никтурии у пожилых, которые единодушно обнаружили, что пожилые люди подвергаются более высокому риску развития гипонатриемии даже при однократном приеме низкой дозы десмопрессина в ночное время, что особенно характерно для пожилых женщин из-за усиленной реакции на десмопрессин, вероятно, из-за половых различий в экспрессии рецептора вазопрессина V2 в почках [37].

3.2. Гипоосмоляльность и гипонатриемия при старении

Гипонатриемия – наиболее распространенное электролитное расстройство в клинической практике, которое становится клинически значимым, когда сопровождается гипоосмоляльностью плазмы. При определении $\text{Na}^+ < 135$ ммоль/л заболеваемость в стационаре составляет от 15% до 22% [30]. Исследования, в которых гипонатриемия определяется как Na^+

<130 ммоль/л, демонстрируют более низкую, но все же значительную частоту – от 1% до 4%. Частота гипонатриемии у пожилых колеблется в широких пределах от 0,2% до 29,8%, в зависимости от используемых критериев [38].

Наиболее распространенными причинами гипонатриемии являются синдром неадекватного антидиуреза (SIAD) или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, медикаментозная терапия (в первую очередь – диуретики) и низкое потребление соли. SIAD – распространенная причина гипонатриемии у пожилых и может быть вызван многими типами заболеваний и травм, распространенных у пожилых, включая повреждение и дегенерацию центральной нервной системы, легочные заболевания, паранеопластические злокачественные новообразования, диспепсии и др. Выделяется идиопатическая форма SIAD, связанная со старением, также довольно распространенная (50–59% случаев гипонатриемии) [39]. Многие лекарственные средства могут вызывать или усугублять гипонатриемию (антипсихотические, противоэпилептические препараты и антидепрессанты). Факторы риска развития гипонатриемии при приеме антидепрессантов с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) включают пожилую возраст, женский пол, сопутствующий прием диуретиков, низкую массу тела и более низкую исходную концентрацию натрия.

Из лекарственных средств наиболее часто вызывают гипонатриемию у пожилых тиазидные диуретики, которые вызывают не SIAD, а скорее вторичную секрецию AVP из-за истощения растворенных в плазме веществ и стимуляции барорецепторов. Частота гипонатриемии у пациентов, получавших тиазидные диуретики, – 13,7%, что даже выше, чем гипокалиемия (8,5%), а отношение шансов гипонатриемии у пациентов старше 70 лет составило 3,87 по сравнению с пациентами моложе 70 лет [40, 41]. Аналогичная ситуация может возникать при отсутствии диуретической терапии у лиц, придерживающихся диеты с низким содержанием натрия и белка, называемой синдромом «чая и тостов» [42].

Гипонатриемия у пожилых связана с множеством клинически значимых исходов, включая нейрокогнитивные эффекты и падения, повторную госпитализацию и необходимость длительного лечения, частоту переломов и остеопороз. Это состояние является сильным независимым предиктором смертности, которая, по сообщениям, достигает 60% [43–46]. Представляет интерес исследование связи между бессимптомной гипонатриемией, нестабильностью походки и дефицитом внимания. Пациентов (n=12) попросили пройти тандемной походкой по компьютеризированной платформе, которая измеряла центр тяжести на подушечке их стопы. Отклонение от прямой линии измерялось как «общий пройденный путь». Пациенты с гипонатриемией заметно отклонялись от линии тандемной походки с точки зрения их центра равновесия, но значительно исправлялись после коррекции их гипонатриемии. При выполнении серии тестов на внимание пациенты в подгруппе с гипонатриемией (Na⁺ 128 ммоль/л) имели более длительную задержку ответа по сравнению с группой пациентов после острого употребления алкоголя (концентрация алкоголя в крови 0,6 г/л). Эти нарушения свидетельствуют о глобальном снижении способности к концентрации внимания, которое более выражено у пациентов с гипонатриемией, что может способствовать нестабильности походки и падениям у пожилых людей [47].

Исследования Usala с соавт. направлены на определение связи между хронической гипонатриемией и потерей костной массы. Эти исследования продемонстрировали, что хроническая гипонатриемия вызывает значительное снижение костной массы на клеточном уровне. Последующий эпидемиологический анализ 2,9 млн записей пациентов показал, что хроническая гипонатриемия связана с коэффициентами вероятности 3,99 для остеопороза и 3,05 для переломов [48]. Вызванные гипонатриемией резорбция кости и остеопороз уникальны тем, что представляют собой попытки организма сохранить гомеостаз натрия за счет структурной целостности кости.

Лечение гипоосмолярности и гипонатриемии у пожилых проводится в соответствии с теми же рекомендациями, что и у молодых людей, особенно в отношении пределов ежедневной

коррекции Na⁺, чтобы избежать синдрома осмотической демиелинизации. Ограничение жидкости обычно является терапией первой линии, но этот подход имеет ограниченную эффективность при среднем повышении Na⁺ в диапазоне от 3 до 5 ммоль/л. При необходимости фармакологического лечения выбор включает мочевины, фуросемид в комбинации с таблетками хлорида натрия, демеклоцилин и антагонисты рецепторов вазопрессина [49]. Хотя каждый из этих методов лечения может быть эффективен, единственными методами лечения, одобренными в настоящее время регулирующими органами для лечения гипонатриемии, являются антагонисты рецепторов вазопрессина (толвапан, конивапан). Было опубликовано несколько РКИ эффективности и безопасности лечения гипонатриемии антагонистами вазопрессина, однако ни одно из них не было ориентировано конкретно на пожилых людей, хотя многие пожилые люди были включены в клинические испытания [49, 50]. Таким образом, нарушения функции почек, жажды и реакции AVP на осмотическую стимуляцию и объемную стимуляцию неоднократно демонстрировались у пожилых, что увеличивает риск нарушений водного гомеостаза как вследствие заболеваний, так и ятрогенных причин. Эти нарушения имеют клинические последствия с точки зрения нейрокогнитивных эффектов, падений, повторной госпитализации и необходимости длительного лечения, частоты остеопороза и переломов костей, а также смертности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие знания о гормонах и старении в значительной степени основаны на результатах наблюдательных и неконтролируемых исследований. Ограничения результатов этих исследований включают остаточную путаницу и невозможность сделать причинно-следственные выводы. Возможные исходы, которые следует учитывать у пожилых, включают слабость, когнитивные нарушения, переломы, настроение, рак и сердечно-сосудистые осложнения. Оценка изменений должна учитывать влияние острых и хронических заболеваний, мультиморбидность и полипрагмазию.

Гормональная модуляция может принести пользу при старении с позиций доказанной эффективности гормональных нарушений и их последствий и при некоторых неэндокринных заболеваниях, таких как рак, особенно с помощью терапевтических средств, воздействующих на конкретные мишени.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: <https://www.belta.by/society/view/naselenie-belarusi-stareet-bystree-chem-naselenie-mira-v-tselom-96430-2012>
2. Zadik Z., Chalew S.A., McCarter R.J. Jr. The influence of age on the 24-Hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *JCEM*. 1985;60(3):513–516.
3. Giustina A., Veldhuis J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19(6):717–797.
4. Nass R., Pezzoli S.S., Oliveri M.C. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):601–611.
5. Pollock R.D., Carter S., Velloso C.P. An investigation into the relationship between age and physiological function in highly active older adults. *J Physiol*. 2015;593(3):657–680.
6. Liu H., Bravata D.M., Olkin I. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):104–115.
7. White H.K., Petrie C.D., Landschulz W. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *JCEM*. 2009;94(4):1198–1206.
8. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):70ra13.
9. Veldhuis J.D., Sharma A., Roelfsema F. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):201–225.
10. Tiganescu A., Walker E.A., Hardy R.S. Localization, age- and site-dependent expression, and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):30–36.
11. Kilgour A.H., Gallagher I.J., MacLulich A.M. Increased skeletal muscle 11 β HSD1 mRNA is associated with lower muscle strength in ageing. *PLoS One*. 2013;8(12):e84057.
12. Di Dalmazi G., Vicennati V., Garelli S. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):396–405.



13. Li J., Alyamani M., Zhang A. Aberrant corticosteroid metabolism in tumor cells enables GR takeover in enzalutamide resistant prostate cancer. *Elife*. 2017;6:e20183.
14. Csernansky J.G., Dong H., Fagan A.M. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2164–2169.
15. Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., Vogelmann J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *JCEM*. 1984;59(3):551–555.
16. Berr C., Lafont S., Debuire B. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13410–13415.
17. Turcu A.F., Rege J., Auchus R.J., Rainey W.E. 11- Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(5):284–296.
18. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *JCEM*. 2019;104(10):4660–4666.
19. Labrie F., Archer D.F., Martel C. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017;24(11):1246–1256.
20. Igwebiuke A., Irving B.A., Bigelow M.L. Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *JCEM*. 2008;93(2):534–538.
21. Løtvås K., Gebre-Medhin G., Trovik T.S. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *JCEM*. 2003;88(3):1112–1118.
22. Nair K.S., Rizza R.A., O'Brien P. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *NEJM*. 2006;355(16):1647–1659.
23. Gomez-Sanchez C.E., Qi X., Velarde-Miranda C. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;383(1–2):111–117.
24. Nishimoto K., Tomlins S.A., Kuick R. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(33):4591–4599.
25. Nanba K., Vaidya A., Williams G.H. Age-related autonomous aldosteronism. *Circulation*. 2017;136(4):347–355.
26. Cowen L.E., Hodak S.P., Verbalis J.G. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):349–370.
27. Phillips P.A., Johnston C.I., Gray L. Disturbed fluid and electrolyte homeostasis following dehydration in elderly people. *Age Ageing*. 1993;22(Suppl 1):26–33.
28. Faull C.M., Holmes C., Baylis P.H. Water balance in elderly people: is there a deficiency of vasopressin? *Age Ageing*. 1993;22(2):114–120.
29. Wong L.L., Verbalis J.G. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(1):121–140.
30. Davies I., O'Neill P.A., McClean K.A. Age-associated alterations in thirst and arginine vasopressin in response to a water or sodium load. *Age Ageing*. 1995;24(2):151–159.
31. Clark B.A., Shannon R.P., Rosa R.M., Epstein F.H. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(4):1106–1101.
32. Hawkins R.C. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. 2003;337(1–2):169–172.
33. Snyder N.A., Feigal D.W., Arief A.I. Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med*. 1987;107(3):309–319.
34. Leung A.A., McAlister F.A., Finlayson S.R., Bates D.W. Preoperative hypernatremia predicts increased perioperative morbidity and mortality. *Am J Med*. 2013;126(10):877–886.
35. Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):1–42.
36. Christ-Crain M., Bichet D.G., Fenske W.K. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):54.
37. Alford N., Hashim H. Desmopressin acetate the first sublingual tablet to treat nocturia due to nocturnal polyuria. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(8):939–954.
38. Hawkins R.C. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. 2003;337(1–2):169–172.
39. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(6):788–792.
40. Liamis G., Milionis H., Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144–153.
41. Filippatos T., Tzavella E., Rizos C. Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(10):1121–1132.
42. Thaler S.M., Teitelbaum I., Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):1028–1031.
43. Rittenhouse K.J., To T., Rogers A. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population. *Injury*. 2015;46(1):119–123.
44. Vanderghenst F., Gombey Y., Bellante F. Impact of hyponatremia on nerve conduction and muscle strength. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(4):328–333.
45. Wald R., Jaber B.L., Price L.L. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(3):294–302.
46. Verbalis J.G., Barsony J., Sugimura Y. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):554–563.
47. Renneboog B., Musch W., Vandemergel X. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1–8.
48. Usala R.L., Verbalis J.G. Disorders of water and sodium homeostasis and bone. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3:83–92.
49. Verbalis J.G., Zeltser D., Smith N. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvoalaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):159–168.
50. Schrier R.W., Gross P., Gheorghiadu M. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2099–2112.