

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ерусланова Ксения Алексеевна

Состояние сердечно-сосудистой системы и результаты комплексной гериатрической оценки у лиц 95 лет и старше

3.1.31. Геронтология и гериатрия

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Ткачева Ольга Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
Котовская Юлия Викторовна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1 Эпидемиология долгожительства | 11 |
| 1.2 Теории старения и факторы, влияющие на старение | 12 |
| 1.3 Гериатрический статус долгожителей | 18 |
| 1.4 Старение сердечно-сосудистой системы. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний | 24 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 35 |
| 2.1 Дизайн исследования и принципы отбора | 35 |
| 2.2 Комплексная гериатрическая оценка | 36 |
| 2.3 Лабораторные анализы | 41 |
| 2.4 Инструментальные методы обследования | 42 |
| 2.5 Статистическая обработка данных | 44 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 46 |
| 3.1 Гериатрический статус долгожителей | 46 |
| 3.2 Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития | 70 |
| 3.3 Анализ структурных и функциональных характеристик сердца и магистральных артерий | 74 |
| 3.4 Ассоциации структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и утраты автономности | 80 |
| 3.5 Предикторы 3-х летней смерти долгожителей | 85 |
| КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | 95 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 101 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 116 |
| ВЫВОДЫ | 118 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 120 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ | 121 |

| | |
|--------------------------|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 122 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 124 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 142 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В течение последних 100 лет продолжительность жизни человека растёт. Феномен долгожительства (достижение возраста 90 лет и более) становится всё более распространённым: 15-16% женщин и 12% мужчин развитых стран, рождённых в 1950 г., доживут до 80-90 лет, а большинство рождённых в 2000 г. сможет отметить свой столетний юбилей [Christensen K, 2009; GBD 2017 Mortality Collaborators, 2017]. В Российской Федерации (РФ) количество людей, отметивших свой столетний юбилей в период с 2014 по 2019 гг., неуклонно возрастало на 600-900 человек в год и на январь 2019 г. составляло 20 582 человека [Росстат, возрастно-половая структура населения РФ].

Однако возраст 100 лет и более по-прежнему достигается редко, в связи с чем во многих странах формируются национальные регистры 100-летних для изучения процессов старения и поиска путей продления жизни [Samuelsson, S.M. et al, 1997, Ravaglia, G. Et al 1999, Akisaka M et al, 2000, Andersen-Ranberg et al, 2001].

Люди 95 лет и старше представляют колоссальный интерес с точки зрения представления о модели здорового старения. Всестороннее изучение этой популяции может дать новые знания для формирования комплексных рекомендаций, направленных на предотвращение развития возраст-ассоциированных заболеваний и тем самым способствовать увеличению продолжительности здоровой жизни. Не менее важно, что изучение данной популяции необходимо для понимания потребностей долгожителей и формирования мероприятий для улучшения качества их жизни.

Несмотря на большой исследовательский интерес к этой возрастной группе, состояние сердечно-сосудистой системы у людей, приближающихся к 100-летнему возрасту, с использованием современных инструментальных методов

исследования изучено мало. Результаты исследований по анализу факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также единичны, а данные об их влиянии на автономность и прогноз жизни малочисленны и противоречивы.

Степень разработанности темы

В отечественной и международной литературе представлены работы по изучению феномена долгожительства с точки зрения их функционального, социального и медицинского статуса. Изучение сердечно-сосудистой системы носит преимущественно описательный характер и ограничено данными анамнеза, факторами риска и реже результатами лабораторного обследования, включающего липидный профиль. В России данные исследования не носили углублённого характера и сводились к описательным исследованиям людей 90 лет и старше без использования современных инструментальных возможностей и методологии комплексной гериатрической оценки. Исследования этой возрастной группы с использованием ультразвукового исследования сердца и магистральных артерий в доступной отечественной и международной литературе отсутствуют.

Цель исследования

У лиц 95 лет и старше, проживающих дома, изучить состояние сердечно-сосудистой системы, гериатрический статус, их взаимосвязи и выделить предикторы трёхлетней смертности.

Задачи исследования

У лиц 95 лет и старше, проживающих дома, провести:

1. Анализ гериатрического статуса, степени сохранности автономности, состояния коррекции гериатрических синдромов.
2. Анализ распространённости сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития.
3. Анализ структурных и функциональных характеристик сердца и магистральных артерий.
4. Анализ взаимосвязей сердечно-сосудистых заболеваний, факторов риска их развития, структурных и функциональных характеристик сердца и магистральных артерий с гериатрическими синдромами и степенью сохранности автономности.
5. Определение предикторов смерти в течение 3 лет на основании проведённого исследования гериатрического статуса и состояния сердечно-сосудистой системы.

Научная новизна

Впервые проведён детальный анализ анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых факторов риска, структурно-функционального состояния сердца и магистральных артерий с использованием современных инструментальных методов исследования в сопоставлении с результатами комплексной гериатрической оценки у лиц 95 лет и старше, проживающих дома.

Впервые выявлено многообразие структурно-функциональных изменений сердца у лиц 95 лет и старше, описаны широкая распространённость изменений, характерных для сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса

левого желудочка, а также ассоциация выраженности диастолической дисфункции левого желудочка с утратой автономности и деменцией. Впервые выделены эхокардиографические предикторы смерти в течение 3 лет для данной популяции.

Показано ведущие влияние гериатрического статуса на трехлетний прогноз.

Впервые показано отсутствие тяжёлого атеросклеротического поражения магистральных артерий среди этой возрастной группы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрирована необходимость выполнения комплексной гериатрической оценки у лиц пожилого и старческого возраста с целью своевременной диагностики и коррекции гериатрических синдромов для дальнейшего улучшения прогноза жизни. Впервые у лиц 95 лет и старше детально охарактеризовано состояние сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистой системы в сопоставлении с результатами комплексной гериатрической оценки. Выявленные по данным эхокардиографии и ультразвукового исследования магистральных артерий возраст-ассоциированные изменения сердечно-сосудистой системы имеют как практическое (выделение групп риска неблагоприятного исхода), так и теоретическое значение для дальнейшего изучения возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы и понимания процессов её старения. Результаты данной работы стали основанием для определения оптимального объёма обследования пациентов 95 лет и старше в клинической и научной практике Обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автором проведён анализ литературы, изучена степень разработанности проблемы с определением цели, задач исследования и его дизайна. Автор лично принимал участие в обследовании долгожителей, создании базы данных, статистическом анализе, интерпретации и публикации полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Долгожители 95 лет и старше характеризуются мультидоменными проявлениями старческой астении и низкой частотой адекватной коррекции гериатрических синдромов.
2. Наиболее часто встречаемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертония и дислипидемия, сахарный диабет встречается редко. У лиц 95 лет и старше наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность.
3. Структурно-функциональное состояние сердца характеризуется распространёнными разнообразными изменениями морфологии и функции, часто соответствующими паттерну сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка без клинических симптомов.
4. Состояние магистральных артерий у 95-летних долгожителей характеризуется отсутствием тяжёлого атеросклеротического поражения.
5. При трёхлетнем проспективном наблюдении прогноз жизни 95-летних долгожителей определяется гериатрическим статусом и структурно-функциональными изменениями сердца по данным эхокардиографического исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Материалы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на научной сессии по гипертонии Американской ассоциации сердца – Hypertension scientific session, АНА (Новый Орлеан, 2019) и повторно представлены на научной сессии Американской ассоциации сердца – Scientific Session АНА (Филадельфия, 2019), на III Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международными участием (Москва, 2019), на 15 и 16 конгрессах Европейского общества по гериатрической медицине (Краков, 2019; on-line, 2020), на 22 Европейском конгрессе по эндокринологии (on-line, 2020), на III Всероссийском форуме «Территория заботы».

Внедрение результатов

Разработанный в ходе диссертационного исследования алгоритм обследования пациентов 95 лет и старше внедрён в работу консультативно-диагностического и стационарных отделений (гериатрической терапии, гериатрической кардиологии и гериатрической неврологии) Обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения города Москвы», в работу кафедры Болезней старения ФДПО Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК для опубликования научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также 3 печатные работы в научных журналах и 5 тезисов докладов в сборниках трудов конференций.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материала и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 161 источник, в том числе 3 отечественных и 158 зарубежных и приложения. Работа иллюстрирована 19 рисунками и содержит 35 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология долгожительства

На протяжении последнего столетия наблюдается увеличение продолжительности жизни. Так, с 1950 по 2017 гг. средняя продолжительность жизни увеличилась примерно на 20 лет: с 48,1 до 70,5 лет для мужчин и с 52,9 до 75,6 лет для женщин [GBD 2017 Mortality Collaborators]. В то же время произошло увеличение числа долгожителей (людей, достигших 85 лет) и сверхдолгожителей (по разным источникам, так называют людей, которые перешагнули рубеж в 100 лет) [D. Govindaraju, 2015]. Впервые увеличение числа столетних граждан было отмечено по результатам Шведского наблюдения, которое ведётся с 1861 г. [Christensen K, 2009]. Оно показало, что в 1860 г. только 3 человека среди всех жителей страны отмечали своё 100-летие, в то время как в 2007 г. число сверхдолгожителей достигло 750 человек. Подобные тенденции по увеличению продолжительности жизни в XX в. продемонстрировали многие индустриально-развитые страны Европы, Северной Америки и Юго-Восточной Азии. Согласно прогнозам Организации Объединённых Наций, к 2100 г. число столетних граждан во всём мире достигнет 25 млн человек [Robine JM, 2017].

В России наблюдаются такие же тенденции. Так, согласно данным Росстата, количество людей, отметивших свой столетний юбилей в период с 2014 по 2019 гг., неуклонно увеличивалось на 600-900 человек в год и на январь 2019 г. составило 20 582 человека.

1.2 Теории старения и факторы, влияющие на старение

Старение – это физиологический процесс, характеризующийся увеличением смертности и снижением или полной утратой способности к производству потомства [Jones OR, 2017]. Первоначально предполагалось, что процесс старения универсален для всех организмов. Однако эмпирические данные последних лет продемонстрировали, что разные организмы стареют по-разному. На сегодняшний момент описано три типа старения: классическое (описанное выше), пренебрежимое и отрицательное. Пренебрежимое старение характеризуется отсутствием увеличения смертности с возрастом и сохранением репродуктивных функций на протяжении всей жизни. К таким организмам относятся сосны и тис (*Taxus baccata*), лобстер (*e.g. Homarus spp.*), двустворчатые моллюски (*Arctica islandica*), морской окунь (*Sebastes spp.*), палтус (*Hippoglossus spp.*) и отдельные виды черепах (*Testudinidae*) [Finch CE, 1990]. Для отрицательного старения характерно снижение смертности с возрастом (преимущественно за счёт увеличения размеров). К таким организмам относят различные виды черепах и костистых рыб [Vaupel JW, 2004; Caswell H., 2001].

Спорным является вопрос, можно ли отнести людей, перешагнувших столетний юбилей, к группе пренебрежимого старения. С одной стороны, было показано, что при достижении возраста в 105 лет смертность выходит на плато и перестаёт расти [Vaupel JW, 1998]. Противники этого утверждения подчёркивают, что сверхдолгожители в большинстве своём физически ослаблены и нуждаются в помощи окружающих. На сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы достоверно говорить, что с определённого возраста смертность прекращает свой рост [Finch CE, 2009]. Вторым фактом, не позволяющим отнести людей, перешагнувших столетний юбилей, к этой группе, является прекращение репродуктивной функции.

Менее спорным для описания феномена сверхдолгожителей является термин «успешное старение».

Термин «успешное старение» (successful aging) используется в англоязычной литературе со второй половины XX в. Первые определения успешного старения уделяли большое внимание социальной роли пожилых людей: так, уменьшение социальной активности ассоциировалось с ухудшением физических параметров [Franklin, N. C., 2009]. В последующие годы неоднократно предпринимались попытки дать более чёткое определение термину. Сегодня превалирует идея, что успешное старение – это многомерный процесс, включающий 5 основных категорий: социальную и физическую активность, хороший общий уровень физического и психического здоровья, экономическую независимость [Pruchno RA, 2010; Zanjari N, 2017].

Физиологическая основа увеличения продолжительности жизни – это также многомерный процесс, включающий особенности генетики макроорганизма (самого человека), микробиоты (включающую бактерии, простейшие, вирусы и грибы), а также неживых генетических элементов (например, прионов) [Tetz G, 2018].

Генетические предпосылки: генетика и эпигенетика

Генетически и биологически старение подразделяется на первичное и вторичное [P. Sebastiani, 2012]. Первичное старение – это генетически запрограммированный процесс, который необратим, и его невозможно контролировать. В то время как вторичное старение – это биологический процесс, при котором происходит угасание физиологических и биологических функций с течением времени. На него можно влиять с помощью образа жизни, социальных факторов и факторов окружающей среды [C. Bouchard, 2007]. По некоторым данным, примерно на четверть успешное старение зависит от эпигенетики (взаимодействие между генетикой и факторами окружающей среды, которые приводят к активации или инактивации генов без изменения последовательности

самой ДНК) [D. Karasik, 2005; W.H. Brooks, 2010]. Изменения активности генов, происходящие с возрастом при «нормальном» и «ненормальном» старении, могут быть ответственными за комплексные динамические процессы, приводящие к первичному и вторичному старению [J.D. Boyd-Kirkup, 2013; P. D'Aquila, 2013].

Множество генетических вариаций, влияющих на продолжительность жизни, описано среди сверхдолгожителей. Эти изменения включают как мутации, так и полиморфизм генов [M.A. Chesa-Caratachea, 2007]. В работе Ruiz J. R. и соавт. было показано, что генетическая предрасположенность к онкологическим заболеваниям среди 100-летних граждан Испании ниже, чем в среднем в популяции этой страны [J.R. Ruiz, 2012]. Роль генетического фактора также подтверждают результаты анализа семейных архивов. Датское исследование пар близнецов, рождённых между 1870 и 1900 гг., определило, что наследственный фактор влиял на продолжительность жизни (корреляция 0,26 для мужчин и 0,23 для женщин, $p < 0,05$) [A.M. Herskind, 1996]. Исследование New England Centenarian Study продемонстрировало, что вероятность отпраздновать свой столетний юбилей в 16,95 раз выше у мужчин (95% доверительный интервал [ДИ] 10,84-23,07) и в 8,22 раза выше у женщин (95% ДИ 6,55-9,90), чьи братья или сёстры уже отпраздновали свой столетний юбилей (сравнение проводилось на выборке людей, рождённых в 1900 г.) [T. Perls, 2007].

На сегодняшний день описано множество мутаций, которые могут влиять на процессы старения, ускоряя или замедляя его. Вероятнее всего, долгожители имеют аллели, защищающие от процесса старения, или у них отсутствуют гены, способствующие ему. По мнению Caruso C. и соавт., влияние генетического компонента может обуславливать продолжительность жизни столетних людей на 33% у женщин и на 48% у мужчин [Caruso C, 2019].

Социальные аспекты

Важность сохранения социальной активности для пожилого человека была продемонстрирована уже первым определением успешного старения, когда было предложено использовать эти термины как тождественные [Franklin, N. C., 2009]. Последующие исследования продемонстрировали, что изоляция от окружающего мира и одиночество достоверно снижают уровень базовой и повседневной активности и увеличивают риск смерти пожилых людей [Luo, Y., 2014, Martin, P., 1997]. Предсказуемо, что пожилые люди, у которых была социальная поддержка родственников и/или друзей, имели лучшие результаты когнитивных тестов [Margrett, J. A., 2011, Martin, P., 1997]. Интересно, что супружество положительно сказывается на продолжительности жизни мужчин, но не женщин, для которых в отношении продолжительности жизни предпочтительна одинокая жизнь по сравнению с замужеством [Poulain, M., 2016].

Согласно теории социо-эмоциональной селективности, предложенной Carstensen L. L. в 1992 г., с возрастом люди становятся более избирательными в своих социальных контактах, что приводит к их уменьшению, но связь с оставшимися людьми усиливается [Carstensen, L. L. 1992]. Помимо супругов, сверхдолгожители тесно общаются со своими детьми, внуками, правнуками и домашними питомцами. Исследование, посвящённое 80-летним, показало, что пожилые люди, которые хотя бы раз в неделю говорили по телефону или 2 раза в неделю встречались со своими детьми, жили в среднем на 4-7 лет дольше [Drew, L. M., 2007]. Данные по влиянию домашних питомцев на здоровье и долголетие своих хозяев зачастую противоречивы, но большинство из них всё-таки говорит об их положительном эффекте, в частности на уровень удовлетворённости своей жизнью и уменьшение чувства одиночества [Herzog, H. (2011)]. В целом сохранение социальной активности положительно влияет на увеличение продолжительности жизни.

Влияние образа жизни

На сегодняшний день ни для кого не является секретом, что здоровый образ жизни (регулярные физические нагрузки, здоровое сбалансированное питание, отказ от никотин- и алкогольсодержащих продуктов) снижает риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также болезней лёгких и, как результат, увеличивает продолжительность жизни в целом и длительность активной жизни в частности. Серия публикаций показала, что долгожители и сверхдолгожители в целом ведут более здоровый образ жизни и реже подвержены пагубным пристрастиям [Tafano, L., 2004], [Rong C, 2019].

Курение

Табакокурение было широко распространено в начале и середине XX в. Первое исследование, посвящённое негативному влиянию курения на здоровье, появилось в 1950 г.: была обнаружена взаимосвязь между курением и развитием рака лёгкого [Doll, R., 1950]. Последующие работы выявили влияние курения на развитие ССЗ и их осложнений [Berry JD, 2012; Lloyd-Jones DM, 2006]. Несмотря на то что большая часть жизни долгожителей мира пришлась на то время, когда курение было широко распространено, среди них эта привычка встречается нечасто. Так, итальянское исследование продемонстрировало, что среди 157 сверхдолгожителей Рима 83,8% никогда не курили, 13,5% курили в прошлом и только 2,7% сохраняли привычку на протяжении всей жизни. Анализ Кокса продемонстрировал, что продолжительность жизни в группе продолжающих курить была меньше по сравнению с теми, кто прекратил курить в позднем возрасте ($p < 0,05$) [Tafano, L., 2004], что говорит о том, что бросить курить никогда не поздно.

Исследования *in vitro* выявили, что курение стимулирует клеточное старение: в частности, табачный дым замедляет репликацию фибробластов [Nyunoа, T., 2006].

Злоупотребление алкоголем

Чрезмерное употребление алкоголя – также хорошо известный фактор риска развития ССЗ. Известно, что регулярное потребление алкогольсодержащих напитков (более 112 г этанола в неделю) ассоциировано с увеличением жёсткости сосудистой стенки [O'Neill D, 2017]. Современные данные о вреде/пользе умеренного потребления алкоголя противоречивы [Daskalopoulou C, 2018]. Есть данные, что умеренное потребление алкоголя благотворно влияет на когнитивные функции [Mukamal KJ, 2003], так есть и обратные данные [Toriwala A, 2017]. Также одно из исследований показало, что полный отказ от употребления алкоголя в пожилом возрасте ассоциирован с развитием синдрома старческой астении (СА) [Strandberg AY, 2018].

В целом употребление алкоголя (особенно в избыточном количестве) в пожилом возрасте несёт больше негативных последствий, чем положительных: увеличивается число госпитализаций (в т. ч. из-за обострения ССЗ и инфекций), что увеличивает инвалидизацию и смертность в этой возрастной группе. Есть данные, что «умеренное» потребление может благотворно сказываться на прогнозе пожилых пациентов. Однако замедление процессов, происходящих в печени с возрастом, полипрагмазия, а также нарушение процессов всасывания в кишечнике заставляют пересмотреть возможность использования градации «умеренное» потребление для пожилых пациентов и требуют формирования индивидуальных норм для старшей возрастной группы [Boule LA, 2017].

К сожалению, на сегодняшний день мало данных о распространённости употребления алкоголя среди сверхдолгожителей. Одно из немногих

исследований, посвящённых этой теме, было выполнено в Китае: 23,9% столетних граждан указали, что они употребляют алкогольсодержащие напитки регулярно, однако в исследовании не указывался объём и кратность их употребления [Rong C, 2019].

1.3 Гериатрический статус долгожителей

К наиболее распространённым гериатрическим синдромом относят снижение базовой и инструментальной активности, мальнутрицию, снижение эмоционального фона и когнитивных функций, сенсорные дефициты и высокий риск падений.

Снижение базовой и инструментальной активности

В зависимости от страны уровень зависимости от окружающих в выполнении базовых функций у сверхдолгожителей сильно варьируется. Так, по данным китайских и итальянских коллег, от 30% до 50% столетних граждан не нуждаются в помощи в повседневной жизни [Zeng Y, 2017; Montesanto, A., 2017], в то время как в Японии примерно 80% сверхдолгожителей требовалась ежедневная помощь в повседневной активности [Arai, Y., 2017]. В целом примерно каждый второй сверхдолгожитель нуждается в помощи в повседневной жизни (Таблица 1).

Таблица 1 – Распространённость снижения инструментальной и базовой повседневной активности среди сверхдолгожителей мира

| Исследование | Число участников исследования | Возрастной диапазон участников исследования | Снижение повседневной и инструментальной активности | Метод диагностики |
|--|-------------------------------|---|---|-------------------|
| New England Study [Silver, M.H., 2001] | 34 | 100-107 | 73% | Barthel (<80) |
| Tokio Study 2 [Gondo, Y., 2006] | 304 | 100-107 | 75% | Barthel (<80) |
| Italian Multicenter Study [Motta, M., 2008] | 346 | 100-109 | 98,3% | IADL |
| Australian Study [Richmond, R.L., 2011] | 188 | 100-105 | 0-2 – 30% 3-4 – 14,3% | ADL (3,7) |
| GEHA (Italian 90+ siblings) [Cevenini, E., 2014] | 1160 | 90-106 | 0-2 – 35,5% 3-4 – 14,3% | ADL |
| Dijiangyan Study (Китай) [Wang, B., 2015] | 699 | 90-108 | 31,9% | ADL |
| CLHLS (Китай) [Zeng Y, 2016] | 3413 | 100+ | 0-2 – 27,8% 3-4 – 24,8% | ADL |
| Fordham Study (Нью-Йорк) [Jopp, D.S., 2017] | 199 | 95-107 | 83% | IADL |
| Tokyo (2017) [Arai, Y., 2017] | 1194 | 100-108 | 60% (мужчины) 80% (женщины) | Barthel (<80) |

Нарушение когнитивных функций

Возраст – это один из основных факторов риска развития деменции. Распространённость деменции удваивается каждые 5 лет среди лиц в возрасте от 65 до 90 лет, но исследования в группах старше 90 лет демонстрируют неоднозначные результаты. Так, в мета-анализе 2004 г. было показано, что в возрастных группах, начиная с 80 лет, распространённость деменции сохраняется на одном уровне. Кроме того, в этой же статье обращалось внимание на то, что у сверхдолгожителей в сравнении с более молодыми пациентами болезнь Альцгеймера встречается значительно реже. В этой возрастной группе чаще диагностируют сосудистые или нейродегенеративные поражения головного мозга (болезнь Пика или болезнь с тельцами Леви) [Perls, T. (2004)]. Однако более позднее исследование 2010 г. продемонстрировало, что экспоненциальный рост распространённости деменции сохраняется и в самых старших возрастных группах [Corrada, M.M., 2010].

На протяжении последних двух десятилетий во всём мире была проведена серия исследований, посвящённых распространённости деменции среди столетних людей (Таблица 2). Распространённость деменции в этих исследованиях варьирует от 7% по данным Нью-Йоркского регистра [Jopp, D.S., 2017] до 70-75% по данным Японского [Akisaka M. 2000], а также американских коллег (штат Джорджия) [Roop, L.W., 2012]. Несмотря на то, что результаты исследований не гомогенны (использовались разные методы для диагностики когнитивных нарушений, а в случаях, когда применялись одни шкалы, исследователи выбирали разные пороговые значения), большинство учёных сходятся на том, что возможно дожить до весьма преклонных лет и без деменции [Arosio, B., 2017].

Таблица 2 – Основные исследования, посвящённые распространённости деменции среди сверхдолгожителей

| Исследование | Число участников исследования | Возрастной диапазон участников исследования | Распространённость когнитивных нарушений среди участников исследования | Метод диагностики |
|--|-------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| Swedish Study [Samuelsson, S.M., 1997] | 100 | 100-101 | 27% | DSM III-R |
| Northern Italy Study [Ravaglia, G., 1999] | 92 | 100-107 | 62% | DSM IV |
| Okinawa Study [Akisaka M., 2000] | 31 | 100-107 | 74,2% | HDS-R |
| Danish Study [Andersen-Ranberg, K., 2001] | 207 | 100 | 51% | MMSE |
| New England Study [Silver, M.H., 2001] | 34 | 100-107 | 64% | CDR |
| French Study [Robine, J.M., 2003] | 756 | >100 | 62% | PSPMSQ |
| Tokio Study 2 [Gondo, Y., 2006] | 304 | 100-107 | 61,9% | CDR, MMSE |
| Italian Multicenter Study [Motta, M., 2008] | 346 | 100-109 | 46% | MMSE |
| Australian Study [Richmond, R.L., 2011] | 188 | 100-105 | 34% | MMSE (<22) |
| Georgia Study (Phase III) [Poon, L.W., 2012] | 244 | 98-108 | 52,2% 77,5% | GD (stage 1-3) GDS (stage 3-7) |
| GEHA (Italian 90+ siblings) [Cevenini, E., 2014] | 1160 | 90-106 | 67,7% | MMSE (<24) |

| | | | | |
|--|------|---------|----------------------------|------------|
| Dijiangyan Study (Китай) [Wang, B., 2015] | 699 | 90-108 | 62,8% | MMSE (<18) |
| Fordham Study (Нью-Йорк) [Jopp, D.S., 2016] | 199 | 95-107 | 7% | GDS |
| Tokyo (2017) [65] | 1194 | 100-108 | 42% мужчины 67% женщины | CDR |

Мальнутриция

Недостаточность питания – это один из основных и, к сожалению, широко распространённых гериатрических синдромов. Мета-анализ 2016 г., объединивший в себе результаты 240 исследований, показал, что распространённость мальнутриции среди пожилых людей (65 лет и старше) может достигать 30% среди проживающих в домах престарелых [Cereda, E., 2016]. Широкая распространённость данного гериатрического синдрома объясняется рядом факторов: коморбидностью, полипрагмазией, высокой частотой повторных госпитализаций [Brownie S. (2006)], финансовыми проблемами, снижением мобильности, социальной изоляцией и потерей автономности [Bloom I, 2017]. С возрастом происходит нарушение всасывание микроэлементов в желудочно-кишечном тракте. В некоторых случаях это происходит как результат побочного действия принимаемых препаратов [Akamine D., 2007], в других – как результат возраст-ассоциированных изменений желудочно-кишечного тракта (в частности, от 10% до 30% людей старше 80 лет имеют атрофический гастрит, который приводит к нарушению всасывания витамина В₁₂) [Hughes CF, 2013]. В отдельных случаях дефицит микроэлементов или витаминов может происходить вследствие комбинации факторов. Так, широко распространённый среди пожилых пациентов дефицит витамина D наступает в результате снижения объёма депонирования провитамина D (7-дегидро-колестерола) в клетках кожи, уменьшения времени

пребывания на солнце, снижения функции почек (превращение неактивной формы витамина D-25-ОН в кальцитриол), снижения подвижности и недостаточности питания [Hill TR, 2013].

Помимо дефицита микроэлементов, среди очень пожилых людей наблюдается дефицит протеинов, чаще всего обусловленный уменьшением потребления белка с пищей. Так, исследование Newcastle 85+ показало, что 28% участников употребляли менее 0,8 г белка на кг массы тела в день [Mendonça N., 2017].

К сожалению, из-за сложности опросников, посвящённых статусу питания, сверхдолгожители довольно редко становились участниками подобных исследований. По данным британских коллег, распространённость умеренного и высокого риска мальнутриции среди людей 85 лет и старше достигает 18%, что на 8% выше, чем среди лиц 65-84 года [Granic A, 2018].

Депрессия

Снижение эмоционального статуса и, в частности, депрессия также является одним из широко распространённых гериатрических синдромов среди пожилых людей (65 лет и старше). Так, по данным мета-анализа 2015 г. [Vaughan L, 2015], распространённость депрессии среди лиц 60 лет и старше во всём мире варьирует от 11% (Health and Retirement Study) [Lohman M, 2014] в США до 25,3% в Бразилии [Pegorari MS, 2014]. Исследования неоднократно показывали, что депрессия не только ассоциирована с синдромом СА [Sánchez-García S, 2014], но и является независимым фактором её развития [Woods NF, 2005].

Среди сверхдолгожителей распространённость депрессии варьирует от 14% по данным Австралийского регистра [Richmond, R.L., 2011] до 20% по данным Нью-Йоркского [Jopp, D.S., 2016].

1.4 Старение сердечно-сосудистой системы. Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний

Среди старшей возрастной группы долгожители являются лучшим примером успешного старения сердечно-сосудистой системы. Позднее развитие возраст-ассоциированных ССЗ может быть одним из объяснений феномена успешного старения. Исследование, проведённое в США на ветеранах войн, показало, что встречаемость ССЗ среди людей, отметивших свой 100-летний юбилей, была ниже, чем в группе 85-99-летних ветеранов [Selim, A.J., 2005]. Кроме того, анализ медицинских карт умерших долгожителей показал низкую распространённость сахарного диабета (СД) и инфаркта миокарда (ИМ) как причину смерти у данной возрастной группы [Gessert, C.E., 2002]. Низкая распространённость ССЗ может объяснить низкую смертность, т. к. в возрастных группах 70-80-90 лет основной причиной смерти являются именно ССЗ. Допплерографическое исследование пульсовой волны долгожителей Окинавы продемонстрировало, что в целом скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была менее 10 м/с, что характерно для более молодых пациентов [Suzuki, M., 2001]. Также было обнаружено, что липидный профиль долгожителей в целом находится в пределах референсных значений [Barter, P., 2004].

«Иммунитет» к ССЗ может быть обусловлен генетическими особенностями: родственники 100-летних людей чаще имеют более низкий риск развития ССЗ, чем их ровесники. Так, в исследовании, проведённом в США в 1999 г. на ветеранах войн, частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС), острого коронарного синдрома, артериальной гипертензии (АГ) и СД как одних из ведущих факторов риска ССЗ была достоверно ниже у лиц 100 лет и старше в сравнении с группой 85-99 лет [Perls, T., 2003]. Это наблюдение подтверждает современная концепция генетической предрасположенности развития атеросклероза и его осложнений. Кроме того, были обнаружены низкий уровень провоспалительных маркёров (ассоциированных с атеросклерозом) и лучший антиоксидантный профиль [Fletcher, A.E., 2003].

С другой стороны, в дополнение к генетическим особенностям долгожители характеризуются более здоровым образом жизни. Часть исследований продемонстрировали, что люди, отметившие 100-летний юбилей, с юности предпочитали здоровый образ жизни: не курили, не злоупотребляли алкоголем, были умеренны в еде, отдавали предпочтение овощам, богатым антиоксидантами.

Артериальная гипертензия

АГ широко распространена среди старшей возрастной группы. Так, по данным Фрамингемского исследования, примерно у 90% людей в возрасте от 55 до 65 лет диагностирована АГ [Vasan, R.S., 2002]. Повышенное артериальное давление (АД) – это хорошо известный фактор риска развития ССЗ и смерти от них [Chobanian, A.V., 2003, Barbagallo, M., 2002]. У пожилых пациентов наиболее часто встречается изолированная систолическая АГ: так, по данным Franklin S. S., на неё приходится примерно 60% случаев повышения АД [Franklin, S.S., 2006]. Среди сверхдолгожителей распространённость АГ варьирует от 19% в финской популяции до 65% по результатам Гонконгского исследования [Rasmussen SH, 2016]. Встречаемость АГ среди долгожителей Грузии составляет 48,1% [Martin P, 2019].

В последние годы всё более актуальным становится вопрос индивидуальных рекомендованных цифр АД для пожилых пациентов. Было показано, что для старшей возрастной группы «нормальные» цифры АД могут быть нежелательны [Masoli, 2020]. Польская группа исследователей столетних пациентов продемонстрировала протективный эффект повышения АД (в частности, систолического АД вплоть до 180 мм рт. ст.) в отношении снижения когнитивных функций [Szewieczek J, 2015].

Липидный профиль

Повышение уровня липидов широко распространено среди людей 65 лет и старше (61% женщин в возрасте от 65 до 74 лет имеют повышенный уровень холестерина) [Beckett, N., 2000]. Есть данные, что повышение уровня холестерина у людей старше 75 лет – не настолько значимый фактор риска ССЗ, как у лиц моложе этого возраста. Есть даже данные, что в старшей возрастной группе повышение уровня холестерина ассоциировано с увлечением продолжительности жизни [Weverling-Rijnsburger, A.W., 1997]. Результаты данных исследований не противоречат тому факту, что не повышенный уровень холестерина имеет благотворное влияние на прогноз у пожилого человека. Возможно, не столько повышенный уровень холестерина ассоциирован с увеличением продолжительности жизни, сколько низкий уровень холестерина может быть связан с длительно существующими хроническими заболеваниями и недоеданием, что может негативно сказываться на продолжительности жизни. Кроме того, низкий и/или нормальный уровень холестерина среди долгожителей может быть следствием того, что люди с изначально повышенным уровнем холестерина не доживают до столь почтенного возраста [Motta, L., 1998].

Старение сердечно-сосудистой системы

С возрастом происходят существенные изменения в структуре сердца и сосудистого русла, которые влияют на их функционирование и делают пожилых людей более уязвимыми в отношении развития ССЗ. Понимание процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе, необходимо для формирования плана профилактики и лечения болезней сердца и сосудов среди пожилых пациентов. Старение сердечно-сосудистой системы ассоциировано с

ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) (увеличением массы миокарда ЛЖ), развитием систолической и диастолической сердечной недостаточности и снижением чувствительности к симпатической стимуляции. Возрастные изменения в сосудистом русле ассоциированы с увеличением толщины и жёсткости сосудистой стенки и нарушением вазореактивности [Jakovljevic D. G. (2018)].

Фиброзные изменения миокарда

Клеточный состав миокарда представлен клетками из разных зародышевых листков: кардиомиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и стволовые клетки. С возрастом популяция этих клеток уменьшается, а их место занимают фиброзные элементы [Gramley, F., 2009]. Фиброзные процессы, происходящие в сердце, ассоциированы с развитием гипертрофии ЛЖ и прогрессируют с возрастом [Murtha, L.A., 2017]. Обнаружено, что в основе процесса лежит воспаление, но механизм развития фиброза так до конца и не изучен. Исследования показали, что ангиотензин II повышает активность фибробластов, способствует процессам пролиферации, синтеза коллагена и развитию гипертрофии ЛЖ [Murtha, L.A., 2017]. В исследованиях *in vivo* было показано, что ангиотензин II ассоциирован с развитием фиброза сердца [Misaka, T., 2013]. 5-аденозин-монофосфат-активатор-протеин-киназы (АМРК) – представительница серин-треонин-киназной семьи, наоборот, продемонстрировала способность ингибировать процессы фиброобразования практически на каждом шагу: ингибирует процессы воспаления, синтеза межклеточного вещества и индукцию клеток, ответственных за развитие фиброза [Daskalopoulos, E.P., 2016, Jiang, S., 2017]. Также было показано, что АМРК не только обладает противофиброзным эффектом, но и способна уменьшать размеры кардиомиоцитов и замедлять развитие гипертрофии [Hermida, N., 2013]. С возрастом синтез АМРК

замедляется, а также нарушаются процессы её фосфорилирования, что способствует уменьшению её активности [Hardman, S.E., 2014, Salminen, A., 2012].

Таковыми же свойствами в отношении предотвращения гипертрофии обладает фактор дифференцированного роста 11 (Growth differentiation factor 11, GDF11) [Smith, S.C., 2015]. В исследованиях на животных было показано, что уровень GDF11 с возрастом снижается, дополнительное введение GDF11 подопытным животным могло уменьшить уже сформировавшуюся возраст-ассоциированную гипертрофию ЛЖ [Loffredo, F.S., 2013, Poggioli, T., 2016]. В исследованиях на человеке было показано, что уровень GDF11 обратно пропорционален степени гипертрофии ЛЖ [Olson, K.A., 2015].

Возраст-ассоциированная гипертрофия сердца приводит к развитию сердечной недостаточности. При этом кардиомициты замещаются фиброзной тканью, увеличивается депонирование коллагена, что приводит к увеличению жёсткости ЛЖ. Всё это снижает способность ЛЖ к расслаблению в диастолу и приводит к формированию диастолической сердечной недостаточности, также известной как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Таким образом, замещение кардиомицитов фиброзной тканью может вести к формированию ХСН как со сниженной, так и с сохранной ФВ ЛЖ. На сегодняшний день показано, что, возможно, AMPK и GDF11 играют в этом процессе одну из ключевых ролей [Kong, P., 2014].

Гипертрофия левого желудочка

Как было описано выше, гипертрофия – это один из возраст-ассоциированных процессов, происходящих с сердечно-сосудистой системой. Гипертрофия может быть следствием заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом, например, АГ и стеноза аортального клапана. Также описаны утолщения стенок ЛЖ, происходящие с возрастом вне зависимости от сопутствующих заболеваний.

В 2008 г. был введён термин «дискретное утолщение верхней части межжелудочковой перегородки» (DUST – discrete upper septal thickening) [Chen-Tournoux A, 2008], а в 2009 г. по результатам эхокардиографических данных Фрамингемского исследования были сформулированы критерии DUST: выпячивание межжелудочковой перегородки (МЖП) в верхней части при визуальной оценке; толщина МЖП в верхней части $\geq 1,4$ см; соотношение толщины верхней перегородки/толщины средней перегородки $\geq 1,3$; отсутствие аномалий движения стенок или рубцов в средней перегородке, которые могли бы привести к изолированному утолщению перегородки. Распространённость данного феномена прямо пропорциональна возрасту и, по данным Diaz T. и соавт., среди лиц старше 85 лет достигает 18% [Diaz T, 2009]. Длительное время оставался открытым вопрос по поводу доброкачественности данных изменений и их влияния на состояние человека. Работа Pearson A. C. и соавт., опубликованная в 2017 г., продемонстрировала, что гипертрофия базальной части МЖП не влияет на нормальное функционирование человека в покое, но может лимитировать его физическую активность, вызывая ограничение тока крови через аортальный клапан [Pearson, A. C. (2017)].

Расширение левого предсердия

Расширение левого предсердия (ЛП) (в частности, увеличение его диаметра) также является одним из наиболее распространённых структурных изменений сердца. 16-летнее наблюдение в условиях Фрамингемского исследования продемонстрировало, что степень увеличения ЛП коррелирует с наличием факторов риска развития ССЗ [McManus, D.D., 2010]. Также описано, что с возрастом снижается насосная функция ЛП и нарушается работа проводящей системы сердца, что объясняет увеличение распространённости нарушений ритма

сердца с возрастом (в частности, фибрилляции предсердий [ФП]) [Abou, R., 2017, Meel, R., 2016, Hoit, B.D. (2014)].

Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка

Диастолическая функция ЛЖ с возрастом снижается, распространённость нарушения релаксации кардиомиоцитов среди пожилых людей выше, чем у молодых. Одним из объяснений данного феномена является нарушение фосфорилирования тропонина [Uradhya, V., 2015]. Увеличение жёсткости ЛЖ также предполагает к развитию диастолической дисфункции у пожилых пациентов [Sanders D, 2009]. Всё это приводит к тому, что возраст является одним из факторов риска развития ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ (ХСНсФВ). Было показано, что встречаемость ХСН удваивается у мужчин каждое десятилетие с 65 до 85 лет, а у женщин утраивается [Benjamin, E.J., 2017]. В 2009 г. американскими коллегами было продемонстрировано, что показатели диастолической дисфункции в разных возрастных группах варьируют (Рисунок 1) [Kuznetsova T, 2009].

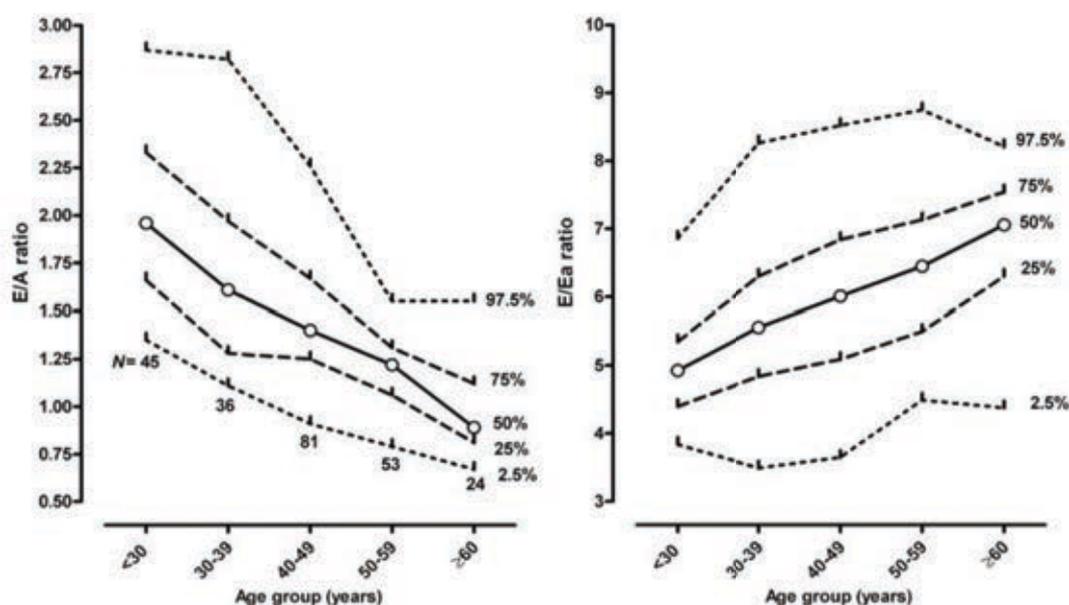


Рисунок 1 – Возраст-специфичные параметры E/A и E/E' (рисунок взят из работы Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population)

Если распространённость диастолической дисфункции с возрастом растёт, то частота распространения снижения систолической функции от возраста не зависит. Сердечный выброс и сократительная способность ЛЖ не зависят от возраста. Однако есть данные, что эти параметры не зависят от возраста только в состоянии покоя, в то время как при физической нагрузке они ухудшаются. Серия исследований продемонстрировала, что с возрастом продольное сокращение и частота сокращения снижаются. Кроме того, было показано, что с возрастом происходит нарушение синхронности сокращения кардиомиоцитов [Каку, К., 2014, Sun, J.P., 2013, Kuznetsova, T., 2008].

Увеличение жёсткости сосудистой стенки

Увеличение жёсткости сосудистой стенки – это один из основных возраст-ассоциированных процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе. Стенки крупных артерий, в первую очередь аорты, с возрастом утолщаются и теряют свою эластичность, что приводит к увеличению СРПВ, что делает этот параметр достоверным методом для определения жёсткости сосудистой стенки [Jani B, 2006]. Кроме того, СРПВ используется для оценки риска развития ССЗ [Cameron JD, 1995]. Впервые связь между возрастом и СРПВ была продемонстрирована в Фрамингемском исследовании в 2004 г. [Mitchell G. F., 2004]. В последующем эти результаты были подтверждены в Балтиморском проспективном исследовании, посвящённом процессам старения: среди пациентов 80-90 лет СРПВ составляла примерно 10-11 м/с; каждый год СРПВ увеличивается в среднем на 0,3-1,7 м/с [AlGhatrif M., 2013] (Рисунок 2)

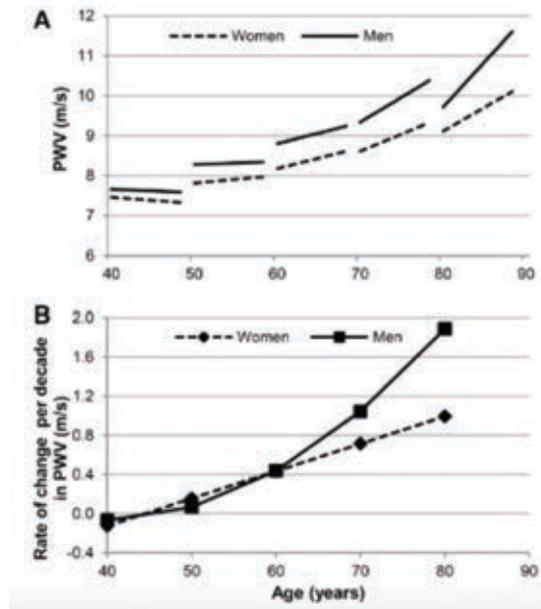


Рисунок 2 – Предположительная СРПВ (А) и динамика увеличения СРПВ за десятилетие (В) в зависимости от возраста (график взят из работы Longitudinal Trajectories of Arterial Stiffness and the Role of Blood Pressure: The Baltimore Longitudinal Study of Aging)

Другим важным критерием для оценки сосудистой стенки является индекс аугментации (ИА) – разница между ранним и поздним пиком пульсового давления, данный параметр отражает постнагрузку [Jani B, 2006]. Также было показано, что ИА увеличивается с возрастом [Avolio A. P., 2018] (Рисунок 3).

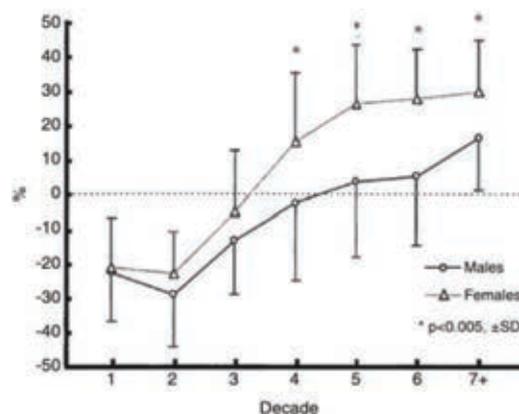


Рисунок 3 – Изменения ИА в зависимости от возраста (рисунок взят из работы Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function)

Возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки

С возрастом в сосудах происходят следующие изменения: эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудистого русла и образование атеросклеротических бляшек (АСБ). В дополнение к этому увеличивается жёсткость сосудистой стенки, что приводит к изолированному повышению систолического АД и пульсового давления.

Образованию АСБ способствует чрезмерное образование свободных радикалов кислорода, приводящего к развитию оксидативного стресса. Эндотелиальная дисфункция и повышенный синтез свободных радикалов приводит к увеличению жёсткости крупных и средних артерий [Munzel, T., 2017]. Старение также ассоциировано с утолщением артериальной стенки, в среднем с возрастом (с 20 до 90 лет) стенка утолщается в 2-3 раза [Rong C, 2019]. По степени утолщения сосудистой стенки определяют сосудистый возраст: так, толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) в 0,76 мм соответствует возрасту в 65 лет [Groenewegen, K., 2015] (Рисунок 4).

Согласно этим расчётам, для возраста 100 лет ТКИМ должна составлять примерно 1,05 мм.

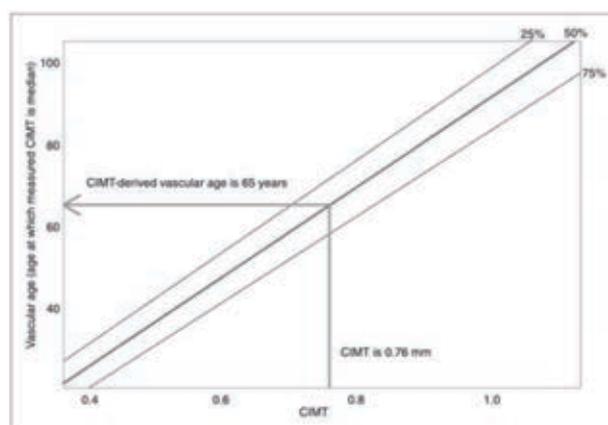


Рисунок 4 – Определение сосудистого возраста в зависимости от ТКИМ (рисунок взят из работы *Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications*)

Люди приближающиеся или перешагнувшие столетний юбилей представляют собой уникальный феномен. Их возраст является комбинацией генетики и образа жизни. Неоднократно было показано, что возраст-ассоциированные заболевания в этой группе развиваются позже или не развиваются вовсе. Особый интерес представляет состояние сердечно-сосудистой системы. До сих остается много белых пятен в понимание процессов старения сердечно-сосудистой системы, какие из них обусловлены физиологическим старением, а какие являются следствием заболеваний, на сколько «физиологично» старение сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и принципы отбора

Из центров социальной защиты Москвы была получена информация о 152 пожилых пациентах в возрасте 95 лет и старше. В исследование было включено 82 жителя г. Москвы в возрасте 95 лет и старше, которые лично (при невозможности – родственники или опекуны которых) дали согласие на участие в исследовании, предложенное им через службы социальной защиты.

Критерием включения был возраст 95 лет и старше. Критериев исключения не было, за исключением отказа от участия в исследовании.

Пациенты осматривались на дому в присутствии социального работника, оказывающего уход за пациентом, и/или родственников пациента. При посещении выполнялась комплексная гериатрическая оценка (КГО), в результате которой проводилась оценка физического, функционального, психоэмоционального и социального доменов.

Через 36 месяцев через службу защиты были получены данные об участниках исследования: состоят ли долгожители на учёте в социальной службе, если нет, что послужило причиной снятия (перевод в дом престарелых), отказ родственников от социальной помощи или смерть подопечного (в этом случае указывалась дата смерти). С живыми участниками исследования и/или их родственниками в последующем связывались по телефону, при их согласии проводился повторный визит (Рисунок 5).

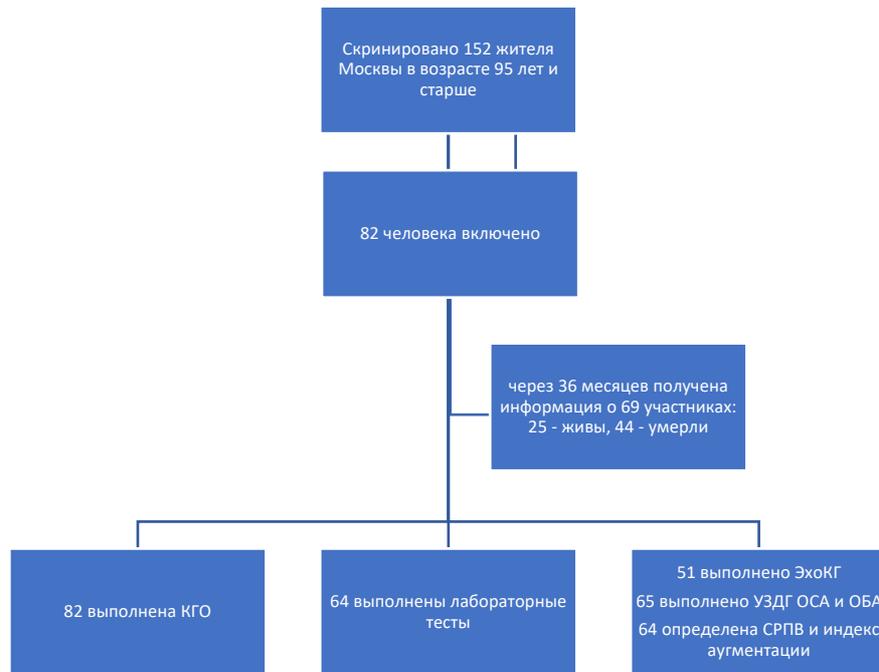


Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2 Комплексная гериатрическая оценка

Шкала «Возраст не помеха»

Шкала «Возраст не помеха» является аналогом международных шкал (таких как FRAIL), используемых для скрининга синдрома старческой астении, и предшествует проведению комплексной гериатрической оценки. Шкала была валидирована для использования в РФ и входит в рекомендации по диагностике синдрома СА в РФ [Tkacheva ON, 2018, Клинические рекомендации. Старческая астения]. Шкала включает 7 вопросов, оценивающих снижение веса, сенсорные дефициты (снижение зрения и/или слуха), травмы вследствие падений, снижение настроения, ухудшение памяти, недержание мочи и затруднение передвижения. За каждый положительный ответ даётся по 1 баллу, 1–2 балла расцениваются как отсутствие синдрома СА, 5–7 баллов высокая вероятность СА и направления пациента для проведения КГО, 3–4 балла – «серая зона», для уточнения диагноза синдрома СА необходимо проведение краткой батареи тестов физического функционирования (Рисунок 6).

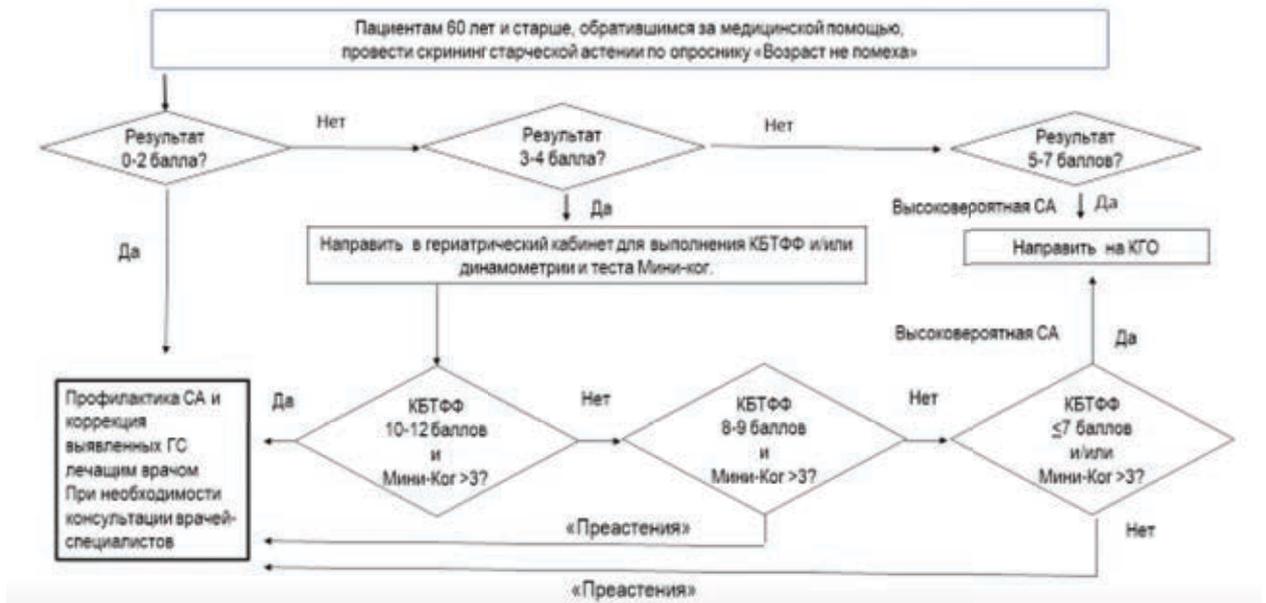


Рисунок 6 – Использование результатов шкалы «Возраст не помеха» для определения дальнейшей тактики ведения пожилого пациента

Медицинский и лекарственный анамнез

Анамнез жизни, хронических заболеваний и лекарственный анамнез собирался со слов пациента и/или его родственников. Для выявления хронических заболеваний и анализа принимаемой терапии по возможности использовались данные доступной медицинской документации.

Физический осмотр

Физический осмотр включал измерение артериального давления (АД) и ЧСС лежа, ортостатическую пробу (выполнена у 61 обследованного, ортостатической гипотонией считали снижение систолического АД на 20 и более мм рт. ст и/или

диастолического АД на 10 и более мм рт.ст. через 1, 2 или 3 мин после перехода из горизонтального в вертикальное положение).

При осмотре пациента проводились следующие измерения: вес, рост, объем плеча, в последующем проводился расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/ рост (m^2). ИМТ менее $18,5 \text{ кг}/m^2$ расценивали как дефицит массы тела, от $18,5$ до $24,9 \text{ кг}/m^2$ включительно – нормальную массу тела, от 25 до $29,9 \text{ кг}/m^2$ – избыточную массу тела и 30 и более $\text{кг}/m^2$ – ожирение [Garrow JS, 1985].

Для оценки мышечной силы использовался механический кистевой динамометр. Пациенты брали в руку аппарат циферблатом внутрь, руку вытягивали в сторону на уровне плеча и максимально сжимали. Выполняли два измерения каждой рукой, для анализа использовались лучшие результаты измерения. Для оценки динопении использовались данные консенсуса по саркопении от 2018 года: сила рук у мужчин менее 16 кг для женщин и 27 кг для мужчин рассматривался как диагностический критерий динопении [Cruz-Jentoft AJ, 2019]

Базовая повседневная активность

Базовая повседневная активность оценивалась с использованием шкалы Бартел (Приложение А). В опросник входят пункты по 10 основным базовым функциям человека (способность самостоятельно ходить, есть, одеваться и умываться). Результаты шкалы Бартел оценивались с учётом набранных баллов: лёгкая зависимость – 95 баллов, умеренная зависимость – 65–90 баллов, выраженная зависимость – 25–60 баллов, полная зависимость – 0–20 баллов) [Sainsbury A, 2005, MAHONEY FI, 1965].

Инструментальная активность

Инструментальная активность оценивалась с помощью шкалы IADL, включающей 9 вопросов о повседневной активности (возможности пользоваться телефоном, совершать покупки, распоряжаться финансами, готовить пищу, убирать и стирать) (Приложение Б). При оценке результатов использовалась следующая градация: 1 балл – при невозможности выполнения данной работы, 2 балла – при затруднении и 3 балла – если данный вид активности не вызывал затруднений. Результаты оценивались по следующему алгоритму: 27/27 – нет снижения инструментальной активности, 26 и менее – снижение инструментальной активности, 9 баллов – полное отсутствие инструментальной активности. Указанный формат градации широко используется при проведении научных исследований для повышения чувствительности метода [Finlayson M, 2005].

Когнитивный статус

Когнитивный статус оценивался с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) (Приложение В). Тест был выполнен у 57 обследуемых (69,5%). Опросник содержит 11 заданий, максимально возможный балл 30. Нормой считается 24–30 баллов, от 19 до 23 баллов – деменция лёгкой степени, 10–18 баллов – средней степени, 9 и менее баллов – тяжёлая депрессия [Pangman, VC; 2000]. Часть пациентов отказались от проведения тестирования по разным причинам.

Эмоциональное состояние

Эмоциональное состояние оценивалось по гериатрической шкале депрессии (GDS-15), которая включает 15 вопросов (Приложение Г). Результат более 5 баллов расценивался как высокий риск депрессии у пожилого человека [Sheik J, 1986].

Статус питания

Для оценки риска мальнутриции использовалась шкала MNA (Приложение Д) [Vellas B, 1999]. Тест включает 18 вопросов, максимальный балл 30. Адекватное питание считается, если суммарно набирается 24–30 баллов, риск недоедания – при 17–23,5 и мальнутриция – при менее 17 баллов. Тест широко используется в клинической практике как для оценки статуса питания, так и как возможный прогностический параметр [Becker L, 2019].

Оценка удовлетворённости жизнью

Для оценки удовлетворённостью жизнью использовалась визуально-аналоговая 100-балльная шкала: 0 расценивался как полная неудовлетворённость жизнью, 100 – всё устраивает. Подобные шкалы широко распространены для оценки общего самочувствия, интенсивности боли или выраженности симптомов, валидированы в гериатрической практике [Ligon M., 2014], в т. ч. для пациентов с выраженным снижением когнитивных функций (например, у пациентов с болезнью Альцгеймера) [Scherder EJ, 2000].

2.3 Лабораторные анализы

При проведении исследования пациенты или их официальные опекуны подписывали информированное согласие на забор крови для выполнения общего и биохимического анализа крови. В ходе исследования был выполнен развёрнутый биохимический анализ крови, включающий 37 параметров, оценивающих функцию почек, печени, уровень макро- и микроэлементов и гуморальный статус. За формальные оценки нормы клинического анализа крови были взяты референсные значения лаборатории, выполняющей исследование [Приложение Е].

В рамках диссертационной работы используются данные об основных факторах риска ССЗ – состояние углеводного и липидного обмена, оценка уровня NT-proBNP, уровень креатинина, общего белка и альбумина. Анализы были выполнены на оборудовании Cobas E411 Roche Diagnostics (NT-pro-BNP), AU (Beckman Coulter) согласно инструкции производителя. Референсные значения были предоставлены лабораторией, выполнившей исследование. В качестве референсных значений для параметров липидного спектра использовались следующие значения: менее 5,0 ммоль/л для общего холестерина (ОХС), менее 3,5 ммоль/л для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и менее 1,7 ммоль/л для триглицеридов (ТГ). Для мужчин уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) считался пониженным при цифрах менее 1,2 ммоль/л, а для женщин – 1,0 ммоль/л [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001)].

Для оценки уровня HbA1c использовались рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, где нормальным считается уровень HbA1c до 6,0%, диагностическим критерием СД выбран уровень 6,5% и более. Уровень HbA1c от 6,0% до 6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом].

Для оценки функции почек проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI [Levey AS, 2009] с последующим определением стадии почечной недостаточности [KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease]: СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² – 1 стадия, 60-80 мл/мин/1,73м² – 2 стадия, 45-59 мл/мин/1,73м² – 3а стадия, 30-44 мл/мин/1,73м² – 3в стадия, 15-29 мл/мин/1,73м² – 4 стадия, <15 мл/мин/1,73м² – 5 (терминальная) стадия.

2.4 Инструментальные методы обследования

Ультразвуковое исследование сердца и магистральных артерий было выполнено на аппарате Samsung Medison U6.

Эхокардиографическое исследование сердца и ультразвуковое доплеровское исследование общей сонной и общей бедренной артерий выполнено с помощью портативного аппарата Samsung Medison U6 сотрудниками НМИЦ профилактической медицины и терапии (на момент выполнения исследования – ГНИЦПМ) Акашевой Д. У., Базаевой Е. В., Ершовой А. И. в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [РКЖ, 2012;(4s4):1-27] [Таблица 3].

Таблица 3 – Формальные значения нормальных размеров камер сердца при проведении эхокардиографического исследования

| Параметр | Референсные значения |
|---|--------------------------------------|
| Аорта, см | 2,0-3,1 |
| Размер ЛП, см | до 4,0 |
| Объём ЛП, см ³ | <60 |
| Индекс ЛП | >0,42 |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ, см | 37-55 |
| Конечно-диастолический объём ЛЖ, мл | Мужчины 62-150 Женщины 46-106 |
| Конечно-систолический объём ЛЖ, мл | Мужчины 21-61 Женщины 14-42 |
| Толщина МЖП, см | Мужчины 0,6-1,0 Женщины 0,6-0,9 |
| Толщина задней стенки ЛЖ, см | Мужчины 0,6-1,0 Женщины 0,6-0,9 |
| Относительная толщина ЛЖ, см | до 1,0 |
| Объём правого предсердия, см ³ | Мужчины 39 Женщины 33 |
| Конечно-диастолический размер правого желудочка, см | 21-35 |
| Масса миокарда ЛЖ, г | Мужчины 88-224 Женщины 67-162 |
| Индекс массы миокарда ЛЖ | Мужчины до 131 Женщины до 100 |
| ФВ ЛЖ, % | До 40 40-49 Больше 50% (норма) |
| Е/А | 0,9-1,5 |
| е' | >10 |
| е'/А' | - |
| Е/е' | 5-8 |

Для диагностики ХСНсФВ использовался алгоритм, предложенный Европейским обществом кардиологов: Е/е' более или равно 15 – 2 балла, от 9 до 14

– 1 балл, индекс ЛП более 34 мл/м² – 2 балла, от 29 до 34 мл/м² – 1 балл, уровень NT-proBNP более 220 пг/мл – 2 балла, от 125 до 220 пг/мл – 1 балл (у пациентов с ФП более 660 пг/мл – 2 балла, от 365 до 660 пг/мл – 1 балл). Диагноз ХСНсФВ ставился при наборе в сумме 5 баллов и более. Согласно алгоритму, при наличии от 2 до 4 баллов необходимо проведение дополнительных исследований [Pieske В, 2019].

Гемодинамически значимыми стенозами исследованных артерий считали 70% и более.

Определение СРПВ было выполнено в положении лёжа с использованием прибора VPLab с технологией контурного анализа пульсовой волны «Vasotens» («Петр Телегин», Нижний Новгород).

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). В связи с малым количеством наблюдений анализ распределения количественных признаков не проводили. Количественные и порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – 25-й процентиль, 75% – 75-й процентиль. Для наглядности количественные и порядковые переменные также представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Качественные переменные представлены в виде частот (%). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни для количественных и порядковых переменных, двусторонний точный тест Фишера или χ^2 Пирсона – для качественных. Для выявления взаимосвязей между различными параметрами использовали корреляционный анализ по Спирмену и однофакторный регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. В связи с малым количеством наблюдений многофакторный анализ не

выполняли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Гериатрический статус долгожителей

Исследование было инициировано в 2016 г., была получена информация от социальных центров г. Москвы о 150 сверхдолгожителях, своё согласие на участие дали 82 жителя столицы (A Model for Healthy Aging: Moscow Centenarians (AGE-100) NCT02876809).

Средний возраст $98,3 \pm 1,89$ (от 95 до 105 лет), из них 72 (87,8%) женщины. При этом возраст 66 участников исследования был от 95 до 99 лет и у 16 был 100 лет и более.

Большая часть долгожителей на момент исследования имела инвалидность (85,4%). При этом из тех участников исследования, у кого была группа инвалидности, ни у кого не было третьей группы, первая была у 26 (31,7%) и вторая у 44 (53,7%).

Менее половины участников исследования проживали одни (43,9%), треть – с семьёй (36,6%) и меньшая часть – с сиделкой (19,5%).

Превалирующие большинство сверхдолгожителей в прошлом состояли в браке (95,1%), из них 1 (1,2%) разведён, 2 (2,4%) состояли в браке на момент исследования и 75 (91,5%) вдовы или вдовцы). Только 3 (3,7%) участника исследования никогда не состояли в браке.

Менее трети участников (28%) исследования имели только среднее образование, большая часть участников исследования имела среднее-специальное и высшее образование (25,6% и 41,5% соответственно).

На момент включения в исследование 1 мужчина продолжал свою трудовую деятельность (уровень образования высший).

Через 3 года 25 (30,5%) участников исследования оставались живы, 44 (53,7%) умерло, а с 13 (15,9%) связаться не удалось.

Основные демографические характеристики участников исследования представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Демографические характеристики сверхдолгожителей (n=82)

| Демографические характеристики | n (%) |
|--|--------------|
| Возраст: | |
| 95-99 лет | 66 (80,5%) |
| 100-105 лет | 16 (19,5%) |
| Пол: | |
| Мужской | 10 (12,2%) |
| Женский | 72 (87,8%) |
| Уровень образования: | |
| Среднее (8-10 классов) | 23 (28%) |
| Средне-специальное (8-10 классов + 3 года колледж) | 21 (25,6%) |
| Высшее (10 классов + 5 лет института) | 34 (41,5%) |
| Продолжают работать | 1 (1,22%) |
| Проживают: | |
| Одни | 36 (43,9%) |
| С семьёй | 30 (36,6%) |
| С сиделкой | 16 (19,5%) |
| Семейное положение: | |
| Не состояли в браке | 3 (3,7%) |
| Вдовец/вдова | 75 (91,5%) |
| В разводе | 1 (1,2%) |
| Замужем/женат | 2 (2,44%) |
| Инвалидность | 70 (85,4%) |

Антропометрические данные

Средний рост участников исследования был $1,54 \pm 0,87$ м, а вес $57 \pm 11,5$ кг. Средний ИМТ составил $24 \pm 4,7$ кг/м².

Хронические неинфекционные заболевания

Наиболее часто встречаемыми заболеваниями среди участников исследования были гипертоническая болезнь (78%), катаракта (68,3%) и ИБС (51,2%). Немногим реже встречались анемия (42,7%) и остеоартрит (51,5%).

Все остальные заболевания, включая и возраст-ассоциированные, такие как СД (3,7%), ФП (8,5%) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) (13,4%), встречались значительно реже.

Среди ССЗ наиболее широко были распространены ИБС (51,2%) и ХСН (31,7%), а такие острые состояния в анамнезе, как острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, встречались значительно реже (19,5% и 20,7%). Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей встречался крайне редко (3,7%). ФП также была редким диагнозом среди долгожителей (8,5%).

Распространённость основных ХНИЗ представлена в таблице 5.

В среднем участники исследования имели $4 \pm 2,4$ заболевания, при этом у трети (34,2%) было от 1 до 3 заболеваний, в то же время у другой трети было 6 и более сопутствующих заболеваний.

Таблица 5 – Распространённость ХНИЗ среди участников исследования (n=82)

| Заболевания | n (%) |
|---|--------------|
| Гипертоническая болезнь | 64 (78%) |
| Ишемическая болезнь сердца | 42 (51,2%) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 16 (19,5%) |
| Фибрилляция предсердий | 7 (8,5%) |
| Хроническая сердечная недостаточность | 26 (31,7%) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 17 (20,7%) |
| Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей | 3 (3,7%) |
| Сахарный диабет | 3 (3,7%) |
| Остеоартроз | 42 (51,2%) |
| Ревматоидный артрит | 2 (2,4%) |
| Хроническая болезнь почек (стадия 4 и 5) | 10 (12,2%) |
| Хроническая обструктивная болезнь лёгких | 11 (13,4%) |
| Онкология | 7 (8,5%) |
| Анемия | 35 (42,7%) |
| Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки | 12 (14,6%) |
| Мочекаменная болезнь | 10 (12,2%) |
| Катаракта | 56 (68,3%) |
| Глаукома | 15 (18,3%) |



Рисунок 7 – Круговая диаграмма, демонстрирующая распространённость количества заболеваний у одного пациента

Лекарственный анамнез.

Лекарственный анамнез был сфокусирован на сердечно-сосудистых препаратах (Таблица 6).

Одним из наиболее широко распространённых препаратов среди долгожителей была ацетилсалициловая кислота (АСК) в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ.

При проведении анализа с учётом современных STOPP/START критериев назначения препаратов АСК для профилактики развития осложнений было обнаружено, что 14 (17,1%) пациентов принимали по показаниям: в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (наличие задокументированных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе). А у 20 (24,4%) пациентов, согласно современным клиническим рекомендациям и STOPP/START критериям, показания к применению отсутствовали. Во время анализа среди пациентов, которым, согласно клиническим рекомендациям, терапия АСК не была показана, были выявлены группы, у которых был дополнительно

повышен риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК): 6 (30%) пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь желудка или 12-перстной кишки; 4 (20%) из данных пациентов, принимающие одновременно с АСК препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств; 5 (25%) пациентов с тромбоцитопенией по результатам общего анализа крови. Кроме того, у 4 (26,6%) пациентов из данных подгрупп присутствовали одновременно несколько факторов, увеличивающих риск развития ЖКК. На момент проведения исследования случаи состоявшихся ЖКК отсутствовали.

Несмотря на достаточно широко распространённую среди долгожителей ИБС и наличие острого нарушения коронарного или мозгового кровообращения в анамнезе, только 4 (4,9%) участника исследования принимали липид-снижающую терапию (в качестве препаратов использовались препараты из класса ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы).

Никто из пациентов с ФП, несмотря на достаточно высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, не принимал антикоагулянты.

В качестве гипотензивной терапии наиболее часто назначаемыми были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (30,5%) и бета-блокаторы (26,8%). Значительно реже пациенты принимали препараты из класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА II) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 15,9% и 19,5% соответственно.

Менее четверти (20,7%) участников исследования принимали диуретическую терапию на постоянной основе. Чаще всего назначались препараты из класса тиазидных и петлевых диуретиков.

Постоянная терапия пролонгированными нитратами была у 5 (5,6%) обследуемых.

Из 82 участников исследования 6 (7,3%) не принимали лекарственных препаратов. Большинство участников исследования были комплаентны к принимаемым лекарственным препаратам (84,1%), и 5 (6,1%) сообщили что принимают рекомендованные препараты время от времени.

В среднем каждый участник исследования принимал $4 \pm 2,5$ лекарственных препарата. Примерно половина (49%) принимала менее 5 препаратов. Полипрагмазия (одновременный прием 5 и более препаратов) была широко распространена: 36 (44%), при этом большинство участников исследования в этой группе принимало 5-6 препаратов, 18 (22%) и 13 (15,9%) соответственно. Один участник исследования регулярно принимал 16 препаратов, стоит отметить, что в этом случае большое число препаратов объяснялось приёмом нерецептурных средств, таких как глицин, валокордин, корвалол и др.

Таблица 6 – Лекарственные препараты, принимаемые участниками исследования
(n=82)

| Группа лекарственных препаратов | n (%) |
|--|--------------|
| Ингибиторы АПФ | 25 (30,5%) |
| Антагонисты рецептора ангиотензина II | 13 (15,9%) |
| Блокаторы кальциевых каналов | 16 (19,5%) |
| Бета-блокаторы | 22 (26,8%) |
| Диуретики | 17 (20,7%) |
| Липид-снижающая терапия (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы) | 4 (4,9%) |
| Вазодилататоры (нитрат-содержащие препараты) | 5 (6,1%) |
| Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) | 34 (41,5%) |
| Препараты витамина D | 6 (7,3%) |
| Препараты из группы нестероидных противовоспалительных | 13 (15,9%) |
| Препараты, действующие на центральную нервную систему | 36 (43,9%) |



Рисунок 8 – Приверженность к приёму препаратов участников исследования (n=82) (А). Распространённость полипрагмазии (приём 5 и более препаратов на постоянной основе) (n=82) (Б)

Скрининг Синдрома Старческой Астении: Шкала «Возраст не помеха»

Шкала «Возраст не помеха» используется как для скрининга синдрома СА в целом, так и позволяет выявить наиболее распространённые гериатрические синдромы.

Наиболее распространёнными гериатрическими синдромами по шкале «Возраст не помеха» стали: снижение зрения и слуха (84,1%), снижение базовой активности (80,5%) и снижение памяти (74,4%). Наименее редко долгожители отмечали снижение веса (19,5%) (Таблица 7).

Большая часть сверхдолгожителей ответили положительно на 3-4 вопроса опросника «Возраст не помеха», что соответствует так называемой серой зоне (57,3%), ещё треть (34,1%) – на 5 и более вопросов (Рисунок 9).

Все участники исследования дали как минимум 1 положительный ответ на вопросы опросника, а 75 (91%) ответили положительно на 3 и более вопросов, 1 (1,2%) ответил положительно на все вопросы.

Таблица 7 – Результаты ответов на вопросы шкалы «возраст не помеха» (n=82)

| Вопросы опросника «Возраст не помеха» | n (%) |
|--|------------|
| Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев | 16 (19,5%) |
| Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения Зрения или Слуха? | 69 (84,1%) |
| Были ли у вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением? | 28 (34,1%) |
| Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? | 47 (57,3%) |
| Есть ли у вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? | 61 (74,4%) |
| Страдаете ли недержанием мочи? | 37 (45,1%) |
| Испытываете ли вы трудности в перемещение по дому или на улицу (ходьба до 100 метров и/или подъем на 1 лестничный пролет)? | 66 (80,5%) |

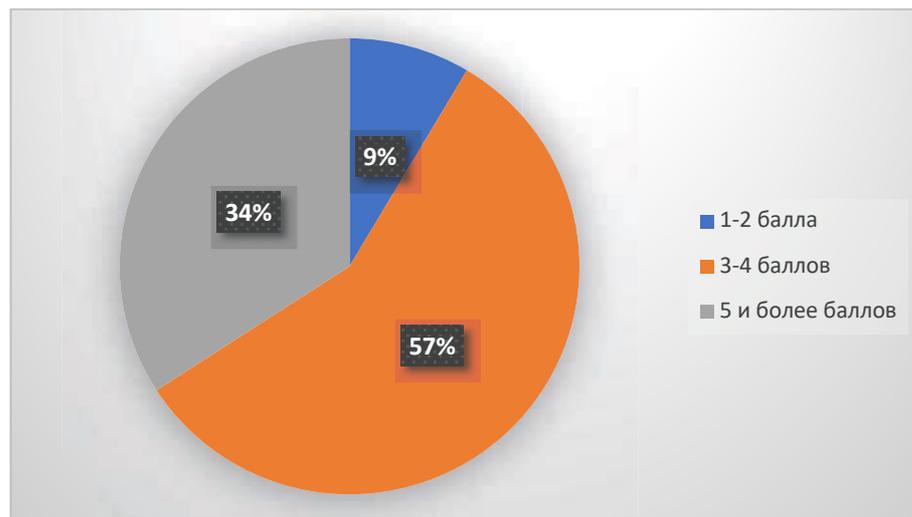


Рисунок 9 – Частота положительных ответов на результаты опросника «Возраст не помеха» среди долгожителей (n=82)

Кистевая динамометрия

Медиана лучшего показателя динамометрии у женщин - 14 (10,5; 17,5) кг, а у мужчин составила 28,5 (19; 34) кг. Примерно у двух третей женщин (75%) и мужчин (63%) диагностирована динопения (рисунок 10).



Рисунок 10 – Распространённость динопии по результатам динамометрии среди женщин (n=65) и мужчин (n=8), для расчёта использовались результаты лучшего измерения

Базовая повседневная активность

Для оценки базовой повседневной активности использовалась шкала Бартел. В опросник входит 9 вопросов, включающих ежедневную повседневную активность, такую как личная гигиена, приём пищи, перемещение в пределах комнаты. Наибольшее затруднение у участников исследования вызвал приём ванны (64,4%), перемещение в пределах комнаты (58,5%) и при использовании лестниц (74,4%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты опросника по шкале Бартел (n=82)

| Характеристика | n (%) |
|--|------------|
| Необходима помощь в приёме пищи | 7 (8,5%) |
| Необходима частичная помощь в приёме пищи | 17 (20,7%) |
| Необходима помощь в личной гигиене | 20 (24,4%) |
| Необходима помощь, чтобы одеться | 13 (15,9%) |
| Необходима частичная помощь, чтобы одеться | 19 (23,2%) |
| Необходима помощь в приёме ванны | 54 (65,9%) |
| Нет контроля тазовых функций (мочеиспускания, дефекации) | 7 (8,5%) |
| Частичный контроль тазовых функций сохранён | 16 (19,5%) |
| Необходима помощь при использовании туалета | 10 (12,2%) |
| Необходима небольшая помощь при использовании туалета | 14 (17,1%) |
| Встать с постели без посторонней помощи невозможно | 6 (7,3%) |
| Необходима небольшая помощь, чтобы встать с постели | 22 (26,9%) |
| Перемещение от кровати до стула невозможно | 10 (12,2%) |
| Необходима небольшая помощь, чтобы перейти от кровати до стула | 38 (46,3%) |
| Подъём/спуск по лестнице самостоятельно невозможен | 35 (42,7%) |
| Нужна помощь в подъёме/спуске по лестнице | 26 (31,7%) |

Только 13 (15,9%) долгожителей не нуждались в помощи при выполнении повседневных занятий и ещё 9(11%) имели только лёгкую зависимость. Около трети имели выраженную или полную зависимость от окружающих – 16 (19%) и 8 (10%) соответственно (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Результаты базовой повседневной активности согласно шкале Бартел (n=82)

Инструментальная активность

Инструментальная активность оценивалась с помощью шкалы IADL-C. Опросник включает 9 вопросов. Наибольшие затруднения у участников исследования вызывает поход в магазин (92,7%), при этом 66 (80,5%) человек сообщили, что они полностью не могут совершить этот вид активности и посещение места, выходящего за пределы привычного маршрута (91,4%), при этом 63 (76,8%) не смогут сделать это. Наименьшие затруднения вызывает использование телефона (только 22 (26,8%) не могут полностью воспользоваться телефоном и ещё у 10 (12,2%) это действие сопряжено с трудностями) и приём лекарственных препаратов (45,1% принимают препараты самостоятельно) (Таблица 9).

В целом только у 2 (2,4%) долгожителей не было выявлено снижения инструментальной активности, а у всех остальных в той или иной степени отмечалось снижение.

Таблица 9 – Результаты опросника инструментальной активности (n=82)

| Характеристика | n (%) |
|--|------------|
| Использование телефона не вызывает затруднений | 50 (60,1%) |
| Поход в новые места, расположенные за пределами обычного маршрута, не вызывает затруднений | 7 (8,5%) |
| Поход в магазин за едой не вызывает затруднений | 6 (7,3%) |
| Приготовление пищи не вызывает затруднений | 23 (28%) |
| Долгожитель самостоятельно выполняет работу по дому (например, уборка) | 15 (18,3%) |
| Мелкая «мужская» и «женская» домашняя работы не вызывают затруднений | 11 (13,4%) |
| Самостоятельно может постирать | 18 (22%) |
| Самостоятельно принимает лекарственные препараты | 37 (45,1%) |
| Самостоятельно распоряжается своими финансами | 27 (32,9%) |

Депрессия

Для оценки эмоционального состояния сверхдолгожителей использовалась шкала GDS-15, включающая 15 вопросов. Примерно две трети участников исследования (72%) в той или иной степени имеют признаки депрессии, при этом у 9 (12%) из них – тяжёлой степени (Рисунок 12). Наиболее часто супердолгожители давали положительный ответ на такие вопросы, как: считает ли что жизнь – это прекрасно (91%) или хорошее ли у вас настроение большую часть времени (71%). С другой стороны, очень многие участники исследования отметили, что они забросили большую часть своих интересов и увлечений (75%) и предпочтут остаться дома, нежели выйти на улицу (71%). Примерно две трети участников отметили, что они ощущают свою бесполезность (63%) и безвыходность той ситуации, в которой находятся (61%). Около половины долгожителей (56%) сообщили, что по их ощущениям большинство окружающих живут более полноценной жизнью, чем они (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты опросника GDS-15 (n=75)

| Вопрос | Да | Нет |
|--|----------|----------|
| В целом вы удовлетворены своей жизнью? | 54 (72%) | 21 (28%) |
| Вы забросили большую часть своих занятий и интересов? | 56 (75%) | 19 (25%) |
| Вы чувствуете, что ваша жизнь пуста? | 33 (44%) | 42 (56%) |
| Вам часто становится скучно? | 31 (42%) | 44 (58%) |
| У вас хорошее настроение большую часть времени? | 53 (71%) | 22 (29%) |
| Вы опасаетесь, что с вами случится что-то плохое? | 18 (24%) | 57 (76%) |
| Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени? | 42 (56%) | 33 (44%) |
| Вы чувствуете себя беспомощным? | 46 (61%) | 29 (39%) |
| Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым? | 53 (71%) | 22 (29%) |
| Считаете ли вы, что ваша память хуже, чем у других? | 31 (41%) | 44 (59%) |
| Считаете ли вы, что жить – это прекрасно? | 68 (91%) | 7 (9%) |
| Чувствуете ли вы себя сейчас бесполезным? | 47 (63%) | 28 (37%) |
| Чувствуете ли вы себя полным энергии и жизненной силы? | 32 (43%) | 43 (57%) |
| Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время? | 46 (61%) | 29 (39%) |
| Считаете ли вы, что окружающие вас люди живут более полноценной жизнью, чем вы? | 42 (56%) | 33 (44%) |

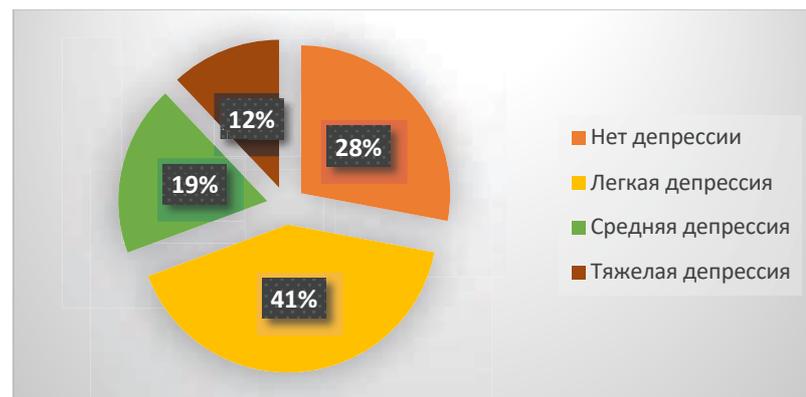


Рисунок 12 – Распространённость депрессии по результатам опросника GDS-15 (n=75)

Когнитивный статус

Для оценки когнитивного статуса использовалась шкала оценки когнитивных функций MMSE.

57 участников исследования согласились пройти тест MMSE. Медиана результатов составила 24 (19; 26). По результатам тестирования деменция была выявлена у 28 (49,1%) участников исследования, при этом у 3 (5,3%) – тяжёлая, у 13 (22,8%) – средняя и у 12 (21,1%) – лёгкая (Рисунок 13). Преддементные когнитивные нарушения были выявлены у 20 (35,1%) человек. Наибольшие затруднения вызвали задания на память (отсроченное воспроизведение слов) и копирование рисунка – 42 (73,7%) и 39 (68,4%) соответственно не смогли справиться с ними (Таблица 11).

Таблица 11 – Количество и процент участников, которые не смогли справиться с заданием теста MMSE (n=57)

| Задание | n (%) |
|-------------------------------|------------|
| Ориентация в месте | 29 (50,1%) |
| Ориентация во времени | 11 (19,3%) |
| Повторение предложенной фразы | 30 (52,6%) |
| Вычитание | 33 (57,9%) |
| Запоминание слов | 42 (73,7%) |
| Называние предметов | 7 (12,3%) |
| Выполнение команды | 13 (22,8%) |
| Чтение | 18 (31,6%) |
| Копирование рисунка | 39 (68,4%) |
| Письмо | 22 (38,6%) |

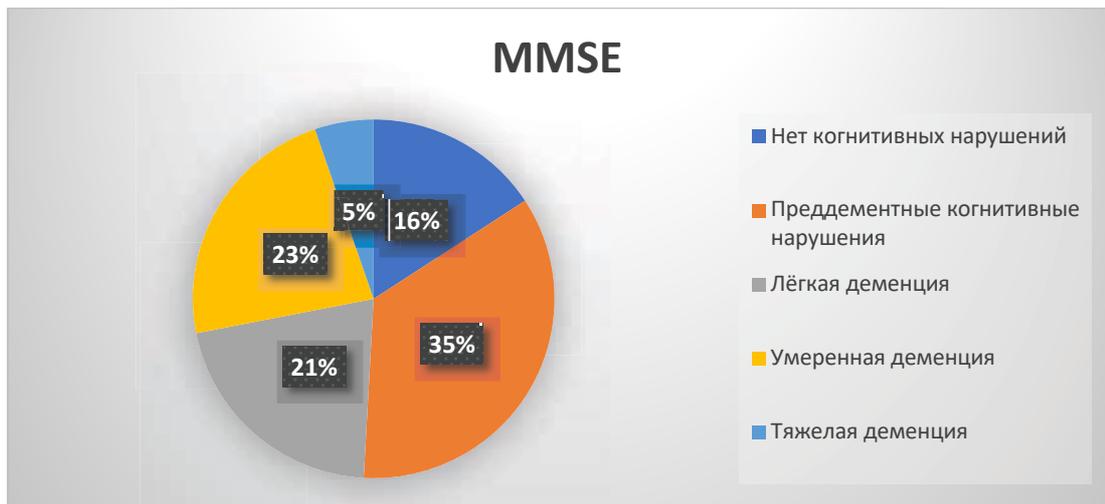


Рисунок 13 – Распространённость когнитивных нарушений среди участников исследования по результатам теста MMSE (n=57)

Оценка статуса питания

Для оценки статуса питания использовалась шкала MNA. По скрининговой части опросника MNA чуть менее трети участников не имели риска недоедания (39%), большая часть участников исследования попали в группу риска мальнутриции (46,3%) и её наличия (14,6%). При анализе всего опросника: нормальное питание было у 27 (32,9%), риск мальнутриции у 46 (56,1%) и недоедание у 9 (11%) (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Результаты шкалы MNA (n=82). А: распространённость мальнотриции по скрининговой части. Б: распространённость мальнотриции по результатам анализа всего опросника

Оценка качества жизни

По результатам оценки общего качества жизни по визуальной аналоговой шкале только 6% были полностью удовлетворены своей жизнью. Две трети оценили на 50% и более. Чаще всего долгожители оценивали качество своей жизни на 50% (34,9%).

Использование вспомогательных средств

Медиана количества вспомогательных средств составила 2 (2;3), только 2 (2,4%) человека не использовали вспомогательные средства. Наиболее часто используемыми долгожителями вспомогательными средствами были зубные протезы (55,6%), очки (54,9%) и слуховые аппараты (34,1%) (Таблица 12).

Таблица 12 – Распространённость использования вспомогательных средств участниками исследования (n=82)

| Вспомогательные средства | n (%) |
|---------------------------------|--------------|
| Очки | 45 (54,9%) |
| Слуховой аппарат | 28 (34,1%) |
| Зубные протезы | 45 (55,6%) |
| Трость | 28 (34,1%) |
| Многоопорная трость | 20 (24,4%) |
| Инвалидное кресло | 3 (3,7%) |
| Протезированная конечность | 1 (1,2%) |
| Ортопедическая обувь | 1 (1,2%) |
| Абсорбирующее бельё | 27 (32,9%) |

Из 73 сверхдолгожителей, кто отметил, что испытывает трудности в повседневной жизни из-за зрения, 30 (41%) не использовали очки, а у 40 (55%) коррекция зрения не была достаточна, и только 5 участников, использовавших очки, не отметили затруднений в повседневной жизни в связи со снижением зрения. Из 66 участников, кто отметил снижение слуха, 38 (58%) не использовали слуховые аппараты, а у 28 (42%) работа слухового аппарата не была достаточна. Не было ни одного долгожителя, кто был бы удовлетворён работой слухового аппарата. Сорок один участник исследования испытывал трудности с жеванием, из них 18 (44%) не использовали зубные протезы, а 23 (56%), несмотря на их использование, продолжали испытывать трудности в приёме пищи. В то же время вторая половина участников исследования не испытывали трудностей с жеванием и 22 (54%) использовали зубные протезы.

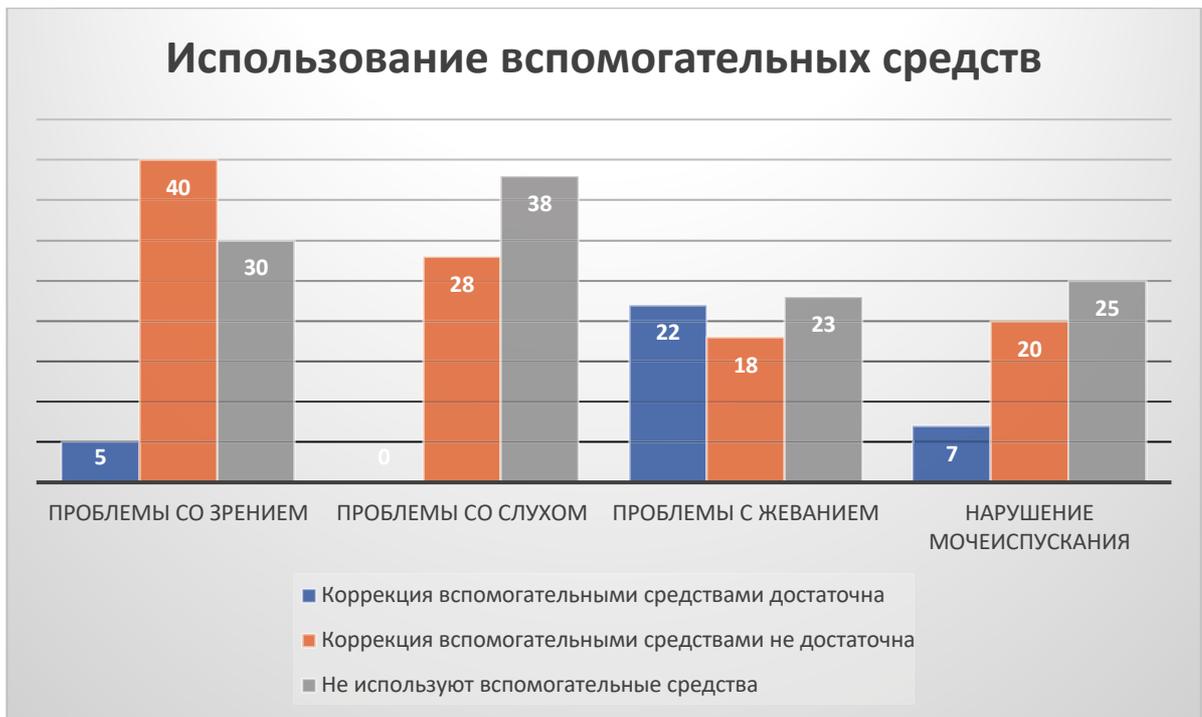


Рисунок 15 – Распространённость использования вспомогательных средств для коррекции нарушений и их эффективность (n=82)

Более половины участников (62,3%) нуждались в опоре при ходьбе, из них 28 (54,9%) использовали трость, 20 (39,2%) – многоопорную трость и 3 (5,9%) – инвалидное кресло.

Треть долгожителей (32,9%) в связи с проблемами с мочеиспусканием и проблемами с дефекацией использовали абсорбирующие бельё. При этом при заполнении опросника «Возраст не помеха» 37 (45,1%) отметили, что испытывают трудности в связи с недержанием мочи (Рисунок 15).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

64 участника исследования дали своё согласие на проведение общего и биохимического анализа крови. Большинство параметров общего анализа крови, за исключением гемоглобина и гематокрита: у долгожителей отмечалась тенденция к снижению (Таблица 13).

Число лейкоцитов было в пределах нормы у 49 (76,6%) пациентов, у 5 (7,8%) было выявлено снижение (минимально до $2,8 \times 10^9/\text{л}$) и ещё у 10 (15,6%) повышение (максимально до $20,1 \times 10^9/\text{л}$).

Число эритроцитов также у большинства (82,8%) находилось в пределах референсных значений, у 10 (15,6%) было выявлено снижение до $1,6 \times 10^{12}/\text{л}$, а у 1 (1,6%) повышение до $5,33 \times 10^{12}/\text{л}$.

Уровень гемоглобина был в пределах нормальных значений у 17 (26,6%), у одного (1,6%) был повышен до 165 г/л. Менее 130 г/л уровень гемоглобина был у 46 (71,9%). При этом, согласно принятой градации анемии, у 42 (65,6%) была лёгкая степень, у 3 (4,7%) – средняя степень и у 1 (1,6%) – тяжёлая степень анемии.

У большинства долгожителей (89,1%) был нормоцитоз, у двоих (2,4%) – микроцитоз, а у 5 (7,8%) макроцитоз.

Среди участников исследования со сниженным гемоглобином у 39 (84,8%) была нормоцитарная анемия, у 2 (4,3%) микроцитарная, а у 5 (10,9%) макроцитарная анемия.

Число тромбоцитов также у преобладающего большинства (87,5%) было в пределах нормы, только у 7 (10,9%) была выявлена тромбоцитопения с минимальным снижением до $113 \times 10^9/\text{л}$ и у 1 (1,6%) тромбоцитоз ($730 \times 10^9/\text{л}$).

Повышение уровня СОЭ отмечалось только у 7 (10,9%) до 39 мм/час.

Таблица 13 – Результаты общего анализа крови (n=64)

| Параметр | Медиана (25%; 75%) |
|---------------------------------|---------------------------|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,5 (5,1; 7,7) |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,0 (3,67; 4,39) |
| Гемоглобин, г/л | |
| женщины | 123 (112;131) |
| мужчины | 124 (113; 131) |
| Гематокрит, % | 37,5 (33,7; 40,1) |
| MCV, фл | 92 (88,6; 97,5) |
| RDW, % | 14,1 (13,7; 14,4) |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 224 (172,5; 258,8) |
| СОЭ, мм/ч | 10 (7,0; 14,7) |

Биохимический анализ крови

Лабораторный маркёр ХСН (NT-proBNP)

Уровень NT-proBNP был определён у 54 участников исследования, медиана составила 929 (530; 2095,8) нг/мл. При использовании нормы NT-proBNP менее 150 нг/мл только у одного участника исследования уровень NT-proBNP был менее данной величины; у 10 (18,5%) уровень был менее 500 нг/мл. Максимальное повышение составило 25 023 нг/мл (у данного пациента была диагностирована ФП).

Функция почек

Медиана уровня креатинина у 65 участников исследования составила 92,8 (78,9; 114,9) мкмоль/л. По формуле СКД-ЕРІ была рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с учётом пола и возраста участников исследования. У 56 (86,2%) СКФ была менее 60 мл/мин/1,73м², при этом у 24 (36,9%) уровень СКФ соответствовал хронической болезни почек (ХБП) стадии 3А, у 22 (33,8%) стадии 3Б и у 10 (15,4%) четвёртой стадии. Терминальной стадии ХБП не было ни у кого (Рисунок 16).

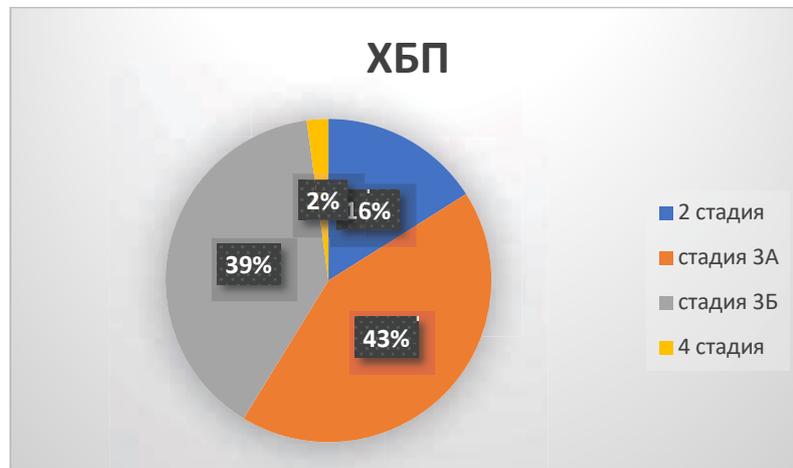


Рисунок 16 – Встречаемость ХБП по стадиям среди участников исследования (n=65)

Распространённость гериатрических синдромов

На сегодняшний день, по разным данным, выделяют свыше 100 различных гериатрических синдромов. К наиболее распространённым относят снижение функциональной и базовой активности, когнитивных функций, депрессию, мальнутрицию (данные синдромы будут обсуждены в главе, посвящённой КГО), а

также сенсорные дефициты, нарушение мочеиспускание, проблемы со стулом, развитие пролежней.

Среди участников исследования были широко распространены сенсорные дефициты: снижение зрения отметили 74 (90,2%) долгожителя, а слуха 67 (81,7%).

Половина пожилых пациентов (50%) сообщила, что испытывает трудности с жеванием. Превалирующие большинство участников исследования (79,3%) отметили проблемы с дефекацией, из них 61 (74,4%) жаловались на хронические запоры. Чуть больше половины долгожителей (54,9%) испытывали различные проблемы с мочеиспусканием (недержание мочи, учащённое мочеиспускание).

Наименее распространённым гериатрическим синдромом было образование пролежней, только 13 (15,9%) участников исследования сообщили о наличии или образовании пролежней в прошлом.

Чуть больше половины участников (54,9%) исследования сообщили о том, что периодически (42,7%) или постоянно (12,2%) испытывают боль. При этом только 23 (28%) принимали лекарственные препараты (лекарства из класса нестероидных противовоспалительных) для купирования болей. Из них 3 (13%) принимали анальгетики ежедневно, 4 (17,4%) – 2-3 раза в неделю, 12 (52,2%) – 1 раз в неделю и ещё 4 (17,4%) – менее 1 раза в неделю.

Более трети долгожителей (52,2%) отметили, что испытывают проблемы со сном, из них 16 (53,3%) пожаловались на бессонницу, а 14 (46,7%) на то, что часто просыпаются во время сна (Таблица 14).

При анализе 17 гериатрических синдромов в среднем у каждого участника исследования было $9,1 \pm 1,8$ гериатрических синдромов (от 5 до 13). Таким образом процент гериатрических составил $53 \pm 11\%$ (от 47 до 77%).

Таблица 14 – Встречаемость гериатрических синдромов среди участников исследования (n=82)

| Гериатрические синдромы | n (%) |
|---|--------------|
| Снижение базовой повседневной активности (индекс Бартел менее 90 и менее) | 60 (73%) |
| Снижение инструментальной активности (IADL менее 27) | 80 (98%) |
| Деменция (MMSE 21,5 баллов и менее) | 28 (49%) |
| Депрессия (GDS-15 5 и более баллов) | 54 (72%) |
| Мальнутриция | 9 (11%) |
| Диплопия: | |
| Мужчины | 5 (63%) |
| Женщины | 49 (75%) |
| Коморбидность (более 5 заболеваний) | 25 (30,5%) |
| Полипрагмазия (5 и более препаратов) | 36 (44%) |
| Падения | 28 (34,1%) |
| Нарушения мочеиспускания | 45 (54,9%) |
| Запоры | 61 (74,4%) |
| Проблемы с жеванием | 41 (50%) |
| Снижение слуха | 67 (81,7%) |
| Снижение зрения | 74 (90,2%) |
| Пролежни | 13 (15,9%) |
| Хронический болевой синдром | 45 (54,9%) |
| Нарушения сна | 30 (36,6%) |

3.2 Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития

Распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

К основным факторам развития ССЗ относят злоупотреблением алкоголем, курение, гиподинамию, избыточную массу тела, нарушение липидного и углеводного обмена.

Большая часть участников исследования никогда в жизни не курила (89%), при этом на момент исследования только 1 человек (1,2%) продолжал курить (до 5 сигарет в день), а ещё 8 (9,8%) сказали, что курили в прошлом. Медиана длительности курения среди курящих участников исследования составила 5 лет (от 1 года до 65 лет).

Употребление алкоголя также не было распространено среди долгожителей, 78 (95,1%) сказали, что практически не употребляли алкогольсодержащие продукты в течение жизни, за исключением 1-2 бокалов по большим праздникам 2-3 раза в год, и только 4 (4,9%) сообщили, что употребляли алкоголь регулярно.

Большинство участников исследования сказали, что на протяжении жизни вели активный образ жизни и по меньшей мере регулярно делали утреннюю зарядку. На момент исследования 56 (68,3%) прекратили занятия спортом, при этом 7 (8,5%) сообщили о том, что продолжают каждое утро выполнять комплекс утренних упражнений, а 18 (22%) регулярно совершают прогулки, чтобы поддерживать себя в тонусе. Из этих 25 (30,5%) 16 (19,5%) отводят до 30 минут в день на занятия спортом, 4 (4,9%) – до 1 ч и оставшиеся 5 (6,1%) – более 1 ч.

Ожирение было у 6 (7,3%) участников исследования, довольно широко была распространена избыточная масса тела (34,1%).

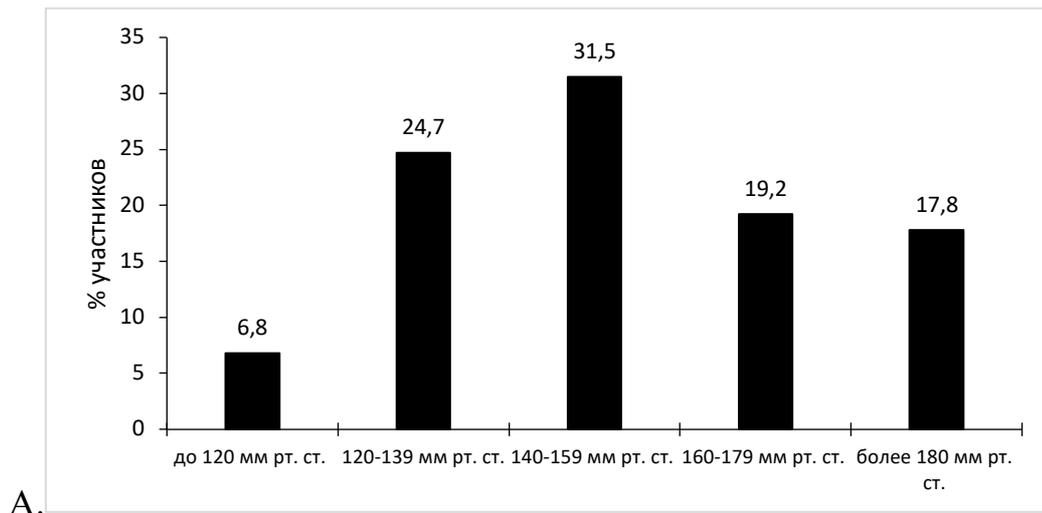
Таким образом, классические факторы риска развития ССЗ были скорее исключением, чем правилом среди участников исследования.

Артериальная гипертензия и ортостатическая гипотония

Анамнез АГ имелся у 64 из 82 участников исследования (78%). Среди обследованных 53 (72,8%) принимали антигипертензивную терапию на момент осмотра. Многокомпонентную антигипертензивную терапию (3 и более препарата) получали 8 человек (14%), 27 человек (42,2%) принимали только 1 препарат. Препараты из классов ингибиторов АПФ и бета-блокаторов были наиболее распространены, и частота их применения составила 35,9% и 32,8% соответственно. Препараты из других групп принимались пожилыми пациентами реже: приём БКК – 23%, диуретики – 20%. Никто из включённых в исследование не получал терапию препаратами центрального действия и/или альфа-адреноблокаторами.

Среднее систолическое АД (САД) составило $151,4 \pm 27,9$ мм рт. ст. (от 105 до 215 мм рт.ст), диастолическое АД (ДАД) 74 ± 12 мм рт. ст (от 30 до 110 мм рт.ст.).

На момент осмотра у 30% участников исследования САД было менее 140 мм рт. ст., а у 17,8% было более 180 мм рт. ст. (Рисунок 17).



А.

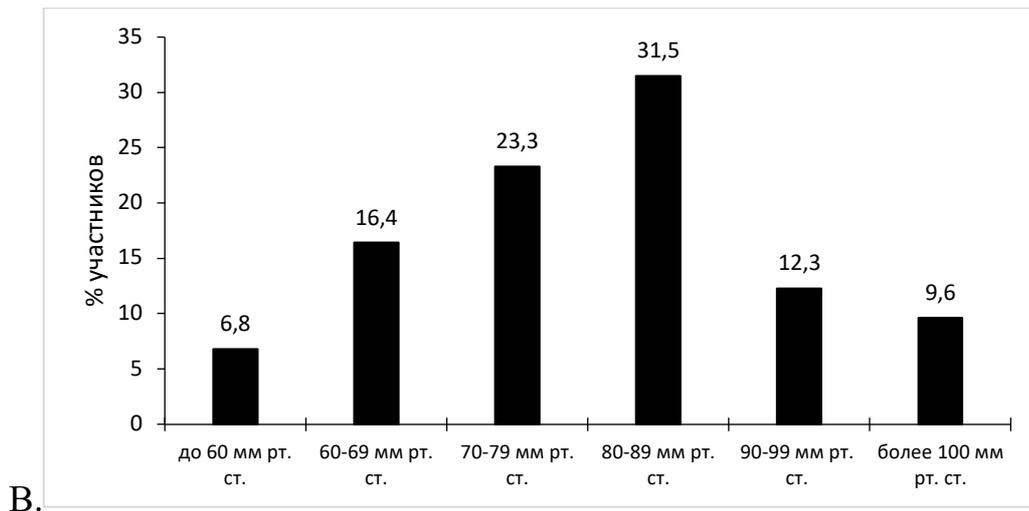


Рисунок 17 – А. Распределение в зависимости от уровня САД (n=82). В. Распределение в зависимости от уровня ДАД (n=82)

Ортостатическая проба была выполнена 61 долгожителю (14 отказались, 7 не могли принять вертикальное положение). Величина снижения САД и ДАД в среднем составила 8 (0;18) мм рт. ст. (максимальное снижение 50 мм рт. ст.) и 0 (-4,8; 5,0) мм рт. ст. (максимальное снижение 36 мм рт. ст.). У 19 (31,1%) была выявлена ортостатическая гипотензия (ОГ). Достоверной разницы в распространённости ОГ среди людей с или без АГ выявлено не было: ОГ имелась у 15 долгожителей (34,1%) с АГ и 4 (23,5%) – без АГ (p=0,54).

Мальнутриция (ОШ 10; 95% ДИ 1,0-98; p<0,05) и 5 и более баллов по шкале «Возраст не помеха» (ОШ 6,3; 95% ДИ 1,85-21,38; p<0,05) были определены как независимые факторы наличия ОГ (однофакторный регрессионный анализ). Также, как и анамнез онкологического заболевания повышал риск наличия ОГ в 6,6 раз (ОШ 6,6; 95% ДИ 1,15-38,073; p<0,05). В то время как сохранение мышечной силы снижало риск наличия ОГ на 80% (ОШ 0,2; ДИ 0,07-0,84; p<0,05).

Липидный профиль

Липидный профиль был проанализирован у 65 участников исследования.

Медиана уровня общего холестерина была 4,8 ммоль/л (4,2; 5,8), триглицеридов 0,97 ммоль/л (0,8; 1,2), ЛПНП 3,1 ммоль/л (2,6; 3,8) и ЛПВП у мужчин 1,1 ммоль/л (0,98; 1,5) и у женщин 1,3 ммоль/л (1,1; 1,6).

В целом у большинства долгожителей уровень ОХС (56,3%), ТГ (93,8%) и ЛПВП (56,3%) находился в пределах референсных значений. Исключение составило повышение уровня ЛПНП до 5,6 ммоль/л у 37 (57,8%) участников исследования максимально. Суммарно нарушение липидного обмена было выявлено у 53 (64,6%) долгожителей (Рисунок 18).

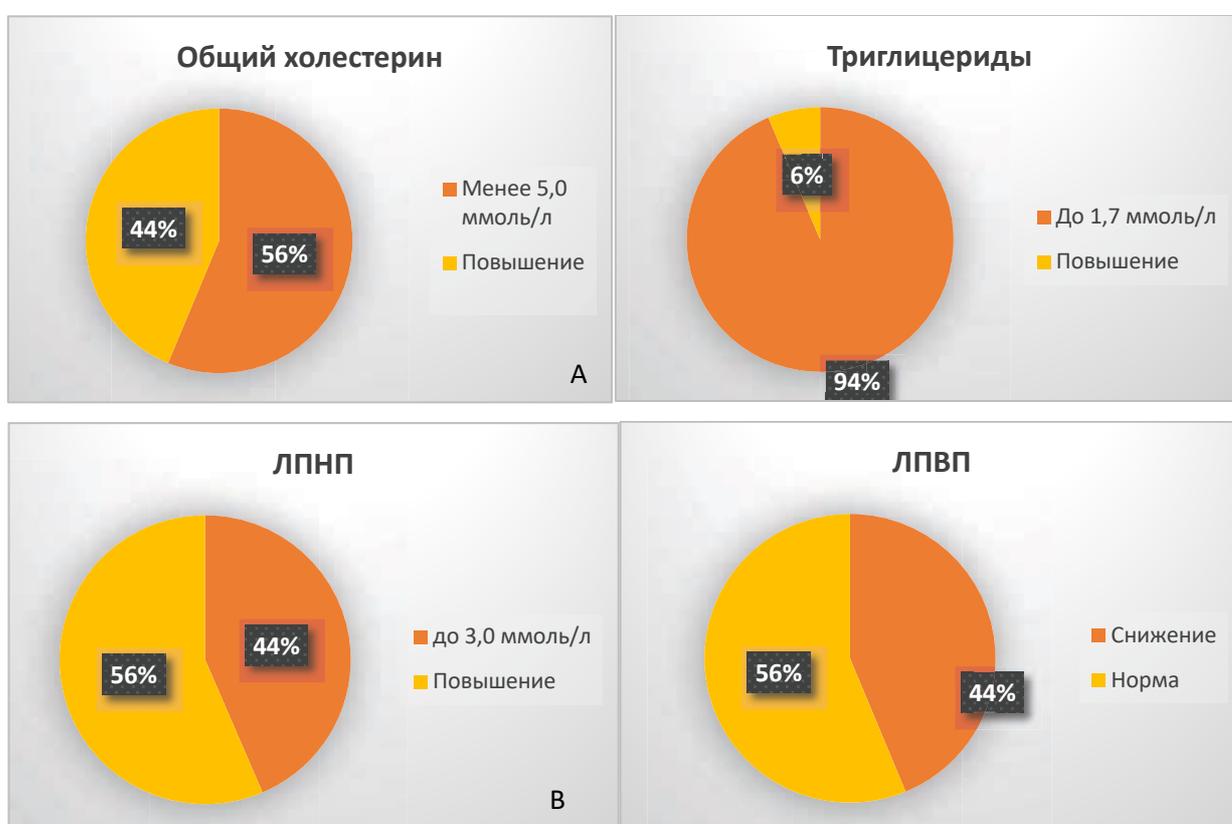


Рисунок 18 – Распределение уровня ОХС среди долгожителей (n=64) (А).
 Распределение уровня ТГ среди долгожителей (n=64) (Б). Распределение ЛПНП
 среди долгожителей (n=64) (В). Распределение уровня ЛПВП среди долгожителей
 (n=64) (Г).

Гликированный гемоглобин

Уровень HbA1c был определён у 64 участников исследования. По данным анамнеза, СД был диагностирован у 3 (3,7%) участников исследования. Медиана уровня HbA1c составила 5,8 (5,6; 6,1) %. По результатам лабораторного обследования, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению СД: СД у 3 (5%) и 19 (30%) попали в так называемую «серую» зону, когда исключить СД нельзя (Рисунок 19). Максимальное повышение составило 9,2%, минимальный уровень был 5,1%.

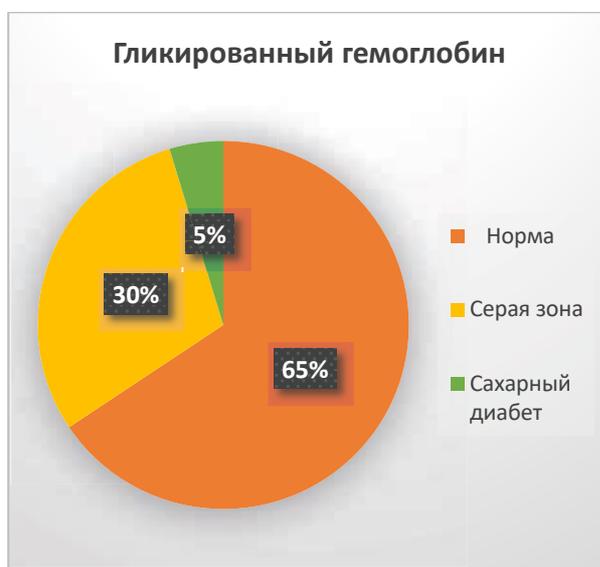


Рисунок 19 – Распределение уровня HbA1c среди участников исследования (n=64)

3.3 Анализ структурных и функциональных характеристик сердца и магистральных артерий

Результаты ультразвукового исследования сердца

Эхокардиографическое исследование было выполнено 51 участнику исследования, средние размеры представлены в таблице 15. У более чем половины

участников исследования было обнаружено расширение ЛП (74,5%). Также практически у половины долгожителей (48%) было обнаружено увеличение массы миокарда ЛЖ до 329 см³. Увеличение массы миокарда в большинстве случаев происходило за счёт утолщения задней стенки ЛЖ и МЖП. У 23 (57,5%) было обнаружено повышение систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) до 80 мм рт. ст., медиана СДЛА составила 39,6 (30,0; 48,8) мм рт. ст. [Таблица 16].

Таблица 15 – Результаты эхокардиографического исследования долгожителей
(n=51)

| Параметр | Me (25%; 75%) |
|---|-------------------|
| Аорта, см | 3,5 (3,2; 3,7) |
| Размер ЛП, см | 4,3 (4,0; 4,7) |
| Объём ЛП, см ³ | 63 (50,0; 80,0) |
| Индекс ЛП, мл/м ² | 37 (32,0; 57,0) |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ, см | 4,8 (4,4; 5,0) |
| Конечно-диастолический объём ЛЖ, мл | 72 (58,0; 86,5) |
| Конечно-систолический объём ЛЖ, мл | 27 (21,0; 32,0) |
| Толщина МЖП, см | 1,4 (1,3; 1,6) |
| Толщина задней стенки ЛЖ, см | 1,0 (1,0; 1,0) |
| Относительная толщина ЛЖ, см | 0,43 (0,39; 0,46) |
| Объём ПП, см ³ : | |
| Женщины | 46,0 (38,0; 56,5) |
| Мужчины | 64 (48,0; 92,0) |
| Конечно-диастолический размер правого желудочка, см | 2,9 (2,5; 3,0) |
| СДЛА, мм рт. ст. | 39,6 (30,0; 48,8) |
| Масса миокарда ЛЖ, г: | |
| Женщины | 163 (131; 199) |
| Мужчины | 160 (157; 252,3) |

| | |
|---------------------------|-------------------|
| Индекс массы миокарда ЛЖ: | |
| Женщины | 103 (87,0; 120,7) |
| Мужчины | 108 (89,7; 149,5) |
| ФВ ЛЖ, % | 62 (60; 66) |
| E/A | 0,7 (0,6; 0,9) |
| e' | 7,0 (6,0; 9,0) |
| e'/A' | 0,7 (0,5; 0,8) |
| E/e' | 9 (7,0; 11,0) |

Таблица 16 – Распространённость отклонения от референсных значений результатов эхокардиографического исследования (n=51)

| Параметр | n (%) |
|---|------------|
| Расширение аорты > 3,1 см | 42 (84,7%) |
| Увеличение размера ЛП> 3,9 см | 38 (74,5%) |
| Увеличение объёма ЛП> 59 см ³ | 30 (58,5%) |
| Увеличение индекса ЛП> 28 мл/м ² | 21 (41,2%) |
| Увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ> 5,5 см | 2 (3,9%) |
| Увеличение конечно-диастолического объёма ЛЖ> 150 мл у мужчин и > 106 мл у женщин | 4 (8,2%) |
| Увеличение конечно-систолического объёма ЛЖ> 61 мл у мужчин и > 42 мл у женщин | 4 (8,2%) |
| Утолщение МЖП> 1,0 см | 51 (100%) |
| Утолщение задней стенки ЛЖ> 1,0 см | 42 (82,4%) |
| Увеличение относительной толщины ЛЖ> 0,41 см | 32 (62,7%) |
| Увеличение объёма правого предсердия> 33 см ³ у женщин и > 39 см ³ у мужчин | 44 (86,3%) |
| Увеличение конечно-диастолического размера правого желудочка> 35 см | 1 (2,0%) |
| Повышение СДЛА> 29 мм рт.ст. | 23 (57,5%) |
| Увеличение массы миокарда ЛЖ> 162 г у женщин и > 224 г у мужчин | 24 (48%) |
| Повышение индекса массы миокарда ЛЖ> 99 у женщин и > 130 у мужчин | 25 (49%) |
| Снижение ФВ ЛЖ <40% | 2 (3,9%) |
| Повышение E/A >1,5 | 31 (60,7%) |
| Увеличение e'> 9 | 44 (86,3%) |
| Повышение E/e'> 8 | 16 (31,4%) |

Диастолическая дисфункция

Распространённость эхокардиографических морфологических и функциональных критериев ХСНсФВ составила: индекс ЛП >34 мл/м² – 72,5%,

индекс массы миокарда ЛЖ >122 г/м² у женщин/149 г/м² у мужчин – 22%, относительная толщина стенки ЛЖ $>0,42$ – у 54,9%, $E/e' >9$ – у 32%.

Высокая распространённость указанных изменений диссоциирует с тем фактом, что только у 13 (25%) обследованных из 51, которым была выполнена эхокардиография, имелся анамнез ХСН. Среди 38 обследованных без предшествующего анамнеза ХСН у 1 была выявлена ФВ ЛЖ 39%. При использовании алгоритма диагностики ХСНсФВ Европейского кардиологического общества 2019 г. у 15 была диагностирована ХСНсФВ (5 и более баллов с учётом структурно-функциональных параметров эхокардиографического исследования и уровня NT-pro-BNP) (Таблица 17). У оставшихся 22 по HFA-PEFF было 2-4 балла, что не позволяло исключить наличие ХСНсФВ, но, согласно алгоритму, требовало бы проведения дополнительных методов исследования.

Таблица 17 – Распространённость малых и больших критериев структурно-функциональных параметров эхокардиографического исследования (индекса ЛП и соотношения E/e') и уровня NT-proBNP среди участников исследования без предшествующего анамнеза по ХСН (n=37)

| Параметр | n (%) |
|---|------------|
| NT-proBNP* (1 балл) | 1 (2,7%) |
| NT-proBNP** (2 балла) | 37 (97,3%) |
| Индекс ЛП 29-34 мл/м ² (1 балл) | 9 (24,3%) |
| Индекс ЛП >34 мл/м ² (2 балла) | 25 (67,6%) |
| E/e' 9-14 (1 балл) | 20 (54,1%) |
| $E/e' >14$ (2 балла) | 1 (2,7%) |

*уровень NT-proBNP от 125 до 220 пг/мл у пациентов с синусовым ритмом и от 365 до 660 пг/мл у пациентов с ФП

**уровень NT-proBNP >220 пг/мл у пациентов с синусовым ритмом и >660 пг/мл у пациентов с ФП

Ввиду сложностей с оценкой клинической картины заболевания (выявление симптомов ХСН при сборе анамнеза, ограниченной физической активности), полученные данные подчеркивают значение визуализирующих методов исследования для выявления ХСН в данной возрастной группе и являются дополнительными аргументами в пользу рассмотрения ХСНсФВ у лиц старших возрастных групп в качестве гериатрического синдрома.

Ультразвуковое исследование магистральных артерий (сонных и бедренных артерий)

В среднем каждый участник исследования имел около 5 АСБ в бассейнах общих сонных и бедренных артерий. При этом гемодинамически значимые стенозы (70% и более) встречались крайне редко. Так, например, среди 65 долгожителей стенозы более 70% в бассейне сонных артерий были выявлены у 3-х человек, а бедренной ни у кого.

Медиана ТКИМ в бассейне сонных артерий составила примерно 1 мм, в бедренной 1,5 мм (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты дуплексного ультразвукового исследования магистральных артерий (n=65)

| Параметр | Me (25%; 75%) |
|--|----------------------|
| Максимальный стеноз в сонных артериях | 45 (35; 50) |
| Количество АСБ в бассейне сонных артерий | 5 (4; 6) |
| Средняя ТКИМ правой ОСА, мм | 1,0 (0,93; 1,16) |
| Средняя ТКИМ левой ОСА, мм | 1,1 (0,94; 1,22) |
| Максимальный стеноз в бассейне бедренной артерии | 40 (30; 45) |

| | |
|--|------------------|
| Количество АСБ в бассейне сонных артерий | 5 (4; 6) |
| Средняя ТКИМ правой ОБА, мм | 1,53 (1,23; 1,9) |
| Средняя ТКИМ левой ОБА, мм | 1,54 (1,2; 2,0) |

Определение скорости распространения пульсовой волны

Жёсткость сосудистой стенки была определена у 67 сверхдолгожителей, из них медиана скорости распространения пульсовой волны составила 10 (8,8; 11,3) м/с, а индекса аугментации – 31,3 (15,3; 46,0)

3.4 Ассоциации структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и утраты автономности

Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа между лабораторными параметрами углеводного и липидного обмена обнаружены следующие связи:

- слабая положительная корреляция между уровнем ОХС и ЛПНП и количеством баллов по шкале инструментальной активности, краткой шкале питания и краткому опроснику когнитивных функций ($p < 0,05$);

- очень слабая положительная корреляция между уровнем ЛПВП и количеством баллов по шкале Бартел и инструментальной активности ($p < 0,05$).

Взаимосвязей между уровнем ТГ, НbA1с и NT-proBNP не обнаружено.

При проведении корреляционного анализа Спирмена между результатами ультразвукового исследования сердца и сосудов и результатами КГО обнаружено:

- средняя отрицательная связь между соотношением Е/А и результатами когнитивного тестирования ($p < 0,05$);

- слабая отрицательная корреляция между ИА, результатами когнитивного тестирования и динамометрии ($p < 0,05$);

- слабая отрицательная корреляция между СРПВ и количеством баллов по шкале депрессии GDS-15 ($p < 0,05$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляционный анализ Спирмена между основными показателями КГО и результатами лабораторного и инструментального обследования

| Параметр | Коэффициент корреляции | P |
|--|------------------------|--------------|
| <i>Общий холестерин</i> | | |
| Индекс инструментальной активности | 0,307 | 0,014 |
| Краткая шкала оценки питания | 0,318 | 0,011 |
| Шкала оценки когнитивный функций | 0,325 | 0,031 |
| <i>Липопротеины низкой плотности</i> | | |
| Индекс инструментальной активности | 0,333 | 0,007 |
| Краткая шкала оценки питания | 0,406 | 0,001 |
| Шкала оценки когнитивный функций | 0,336 | 0,026 |
| <i>Липопротеины высокой плотности</i> | | |
| Индекс Бартела | 0,252 | 0,044 |
| Индекс инструментальной активности | 0,282 | 0,024 |
| <i>Соотношение скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю диастолу</i> | | |
| Шкала оценки когнитивный функций | -0,407 | 0,301 |
| <i>Индекс аугментации</i> | | |
| Шкала оценки когнитивный функций | -0,352 | 0,030 |

| | | |
|---|---------------|-------|
| Результаты динамометрии | -0,390 | 0,002 |
| Индекс инструментальной активности | -0,319 | 0,009 |
| <i>Скорость распространения пульсовой волны</i> | | |
| Герiatricкая шкала депрессии | -0,268 | 0,031 |

Далее был проведен анализ встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, а также структурно-анатомические характеристики сердца и магистральных сосудов у долгожителей в зависимости от герiatricкого статуса.

5 и более баллов по шкале «Возраст не помеха»

Статистически достоверной разницы между встречаемостью ССЗ и их факторами риска среди пациентов с менее 5 баллами и 5 и более баллами по шкале «Возраст не помеха» не обнаружено, за исключением встречаемости ортостатической гипотонии (20% и 61,6%; $p < 0,05$). При анализе лабораторных и инструментальных параметров (включая эхо кардиографическое обследование, ультразвуковое обследование магистральных артерий и скорость распространения пульсовой волны) между долгожителями с менее 5 баллами и 5 и более баллами достоверно разницы обнаружено не было (Приложение Ж).

Полная зависимость в повседневной жизни

Полная зависимость в повседневной жизни диагностировалась при индексе Бартел 20 и менее баллов, она была выявлена у 9 (11%) участников исследования.

Статистически достоверной разницы между встречаемостью ССЗ и их факторов риска среди пациентов с и без зависимости не обнаружено (индекс Бартел 95 и менее). Такие же результаты получены при проведении анализа, когда группами сравнения были пациенты с полной зависимостью (индекс Бартела менее 20 баллов) (Приложение 3).

При сравнении групп с полной зависимостью и без было выявлено, что среди долгожителей с выраженной зависимостью был более выражен атеросклероз артерий нижних конечностей по данным УЗДГ артерий нижних конечностей (6 ± 0 у пациентов с полной зависимостью и $4,9 \pm 1,17$ у тех у кого не было полной зависимости, $p=0,021$) и увеличена скорость в раннюю диастолу через митральный клапан (e') ($9,0 \pm 1,7$ и $7,1 \pm 1,7$ м/с, соответственно) ($p=0,014$).

Среди лабораторных параметров было обнаружено, что среди долгожителей с полной зависимостью был более высокий уровень лейкоцитов ($10,6 \pm 4,9 * 10^9/\text{л}$) в сравнение с теми у кого не было полной зависимости ($6,5 \pm 2,7 * 10^9/\text{л}$) ($p=0,001$).

При проведении регрессионного анализа независимых факторов со стороны сердечно-сосудистой системы не обнаружено.

Снижение инструментальной активности

Анализ на снижение инструментальной активности не проводился в связи с тем, что снижение инструментальной активности было выявлено у 80 (97,6%) обследуемых.

Снижение эмоционального фона (депрессия)

Для оценки эмоционального состояния использовался опросник GDS-15, всего у 54 (65,8%) была диагностирована депрессия.

Статистически достоверной разницы между встречаемостью ССЗ и их факторов риска среди пациентов с и без депрессии не обнаружено, за исключением анамнестических данных по ХСН (44% и 25,9%; $p < 0,05$) (Приложение И).

При сравнении результатов инструментальных параметров среди участников исследования, у которых была выявлена депрессия соотношение скоростей быстрого и медленного трансмиталяльного диастолического потока было выше в сравнение с пациентов без депрессии ($0,6 \pm 0,89$ и $0,9 \pm 0,42$, соответственно, $p = 0,01$).

Независимых факторов риска развития депрессии со стороны сердечно-сосудистой системы не обнаружено.

Мальнутриция

У 9 (11%) по результатам опросника MNA была выявлена недостаточность питания.

Статистически достоверной разницы между встречаемостью ССЗ и их факторов риска среди пациентов с и без мальнутриции и риском мальнутриции не обнаружено (Приложение К).

У пациентов с мальнутрицией были более низкие баллы по шкале «Возраст не помеха», индекс Бартел и индекс инструментальной активности. Уровень витамина D-25-ОН был практически вдвое меньше у пациентов с мальнутрицией ($p > 0,05$).

Достоверных факторов риска наличия мальнутриции со стороны ССЗ обнаружено не было.

Снижение когнитивных функций (деменция)

Для оценки когнитивных функций использовался опросник MMSE, согласно ему у 28 (34,1%) была диагностирована деменция.

Статистически достоверной разницы между встречаемостью ССЗ и их факторов риска среди пациентов с и без деменции не обнаружено, за исключением встречаемости курения в анамнезе (20,7% и 0%; $p < 0,05$) и анамнестических данных по хронической сердечной недостаточности (51,7% и 14,3%; $p < 0,05$) (Приложение Л).

У пациентов с деменцией показатель E/A было достоверно выше, чем у пациентов без деменции ($0,9 \pm 0,3$ и $0,7 \pm 0,2$, соответственно, $p = 0,02$).

С помощью однофакторного регрессионного факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы не обнаружено.

3.5 Предикторы 3-х летней смерти долгожителей

Через 3 года (36 месяцев) была получена информация о 69 участниках исследования, 25 (36,2%) из них были живы, 44 (63,8%) умерли.

При сравнении результатов КГО среди участников исследования, которые были живы через 36 месяцев от момента включения в исследование, и тех, кто умер, было выявлено, что инструментальная активность, когнитивные функции и статус питания были достоверно хуже среди умерших.

Результаты опросника «Возраст не помеха» были одинаковы в обеих группах ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что в среднем индекс Бартел был примерно на 20 пунктов выше среди долгожителей, которые были живы через 3 года от начала исследования, большая вариабельность результатов индекса базовой

инструментальной активности не среди умерших участников исследования не позволила говорить о статистически достоверной разнице среди результатов. В то же время индекс инструментальной активности (IADL) был статистически достоверно выше среди живых участников исследования ($p < 0,05$).

Результаты опросника на наличие депрессии были практически одинаковыми ($6,21 \pm 3,56$ и $6,63 \pm 3,7$ баллов) среди выживших и умерших соответственно ($p > 0,05$).

Нарушение питания (мальнутриция и её риск) было достоверно чаще среди умерших пациентов, причём снижение в результатах опросника MNA были выявлены как для скрининговой, так и для полной версии опросника ($p < 0,05$).

Снижение когнитивных функций было более выражено среди умерших долгожителей, однако достоверной разницы обнаружено не было ($p > 0,05$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение результатов тестов КГО среди участников исследования, которые умерли или выжили после 36 месяцев наблюдения

| Фактор | Выжили (n=25) | Умерли (n=44) | P |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Возраст, годы | 98,1±2,0 | 98,3±1,83 | 0,5 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 24,3±3,03 | 23,6±4,8 | 0,15 |
| «Возраст не помеха», баллы | 4,32±2,1 | 4,16±0,99 | 0,66 |
| Индекс Бартелл, баллы | 81,4±19,5 | 65,8±31,86 | 0,06 |
| IADL, баллы | 17,8±5,32 | 14,2±5,16 | 0,007 |
| GDS-15, баллы | 6,21±3,56 | 6,63±3,7 | 0,55 |
| MNA (скрининговая часть), баллы | 11,36±2,23 | 10,11±2,5 | 0,04 |
| MNA, баллы | 23,0±3,5 | 20,86±4,3 | 0,03 |
| MMSE, баллы | 24,9±4,2 | 20,82±5,6 | 0,07 |

Распространённость ССЗ среди умерших и выживших долгожителей была примерно одинаковой. Наиболее часто встречались АГ и ИБС. Встречаемость таких факторов риска ССЗ, как курение и алкоголь, была очень низкая, в то время как дислипидемия и малоподвижный образ жизни были достаточно широко распространены.

Среди сопутствующих заболеваний анемия значительно чаще встречалась среди умерших долгожителей ($p < 0,05$).

Среди гериатрических синдромов среди умерших участников исследования чаще были выявлены проблемы с жеванием и деменция ($p < 0,05$). Другие гериатрические синдромы встречались одинаково часто (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение распространённости факторов риска, ССЗ и основных гериатрических синдромов среди участников исследования, которые умерли или выжили после 36 месяцев наблюдения

| Фактор | Выжили (n=25) | Умерли (n=44) | P |
|--|------------------|------------------|--------------|
| Артериальная гипертония | 18 (72%) | 37 (84,2%) | 0,23 |
| Ишемическая болезнь сердца | 11 (44%) | 24 (54,5%) | 0,4 |
| Инфаркт миокарда | 4 (16%) | 8 (18,6%) | 0,79 |
| Фибрилляция предсердий | 3 (12%) | 3 (6,8%) | 0,46 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 9 (36,0%) | 13 (29,5%) | 0,58 |
| Инсульт | 7 (28,0%) | 8 (18,2%) | 0,34 |
| Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей | 1 (4,0%) | 2 (4,5%) | 0,92 |
| Сахарный диабет | 1 (4,0%) | 1 (2,3%) | 0,69 |
| Анемия | 7 (28%) | 24 (54,5%) | 0,03 |
| Остеоартроз | 16 (64,0%) | 20 (45,5%) | 0,14 |
| Хроническая болезнь почек 4 и 5 степени | 2 (10%) | 6 (16,2%) | 0,52 |
| Мочекаменная болезнь | 5 (20%) | 3 (6,8%) | 0,1 |
| Хроническая обструктивная болезнь лёгких | 5 (20%) | 3 (6,8%) | 0,1 |
| Проблемы с мочеиспусканием | 15 (60%) | 24 (54,5%) | 0,66 |
| Проблемы с дефекацией (в т. ч. запоры) | 20 (80%) | 35 (79,5%) | 0,96 |
| Проблемы с жеванием | 8 (32%) | 25 (56,8%) | 0,045 |
| Использование зубных протезов | 15 (62,5%) | 24 (54,5%) | 0,53 |
| Снижение зрения | 23 (92%) | 38 (86,4%) | 0,48 |
| Снижение слуха | 22 (88%) | 33 (75%) | 0,2 |
| Пролежни | 2 (8,0%) | 9 (20,5%) | 0,17 |
| Снижение когнитивных функций (деменция) | 5 (29,4%) | 17 (60,7%) | 0,04 |

| | | | |
|---------------------------|------------|------------|-------------|
| Курение | 1 (4%) | 0 (0%) | 0,18 |
| Алкоголь | 2 (8%) | 2 (4,5%) | 0,55 |
| Малоподвижный образ жизни | 14 (56%) | 31 (72,1%) | 0,18 |
| Дислипидемия | 16 (84,2%) | 29 (78,4%) | 0,6 |
| Проживает один | 16 (64%) | 14 (31,8%) | 0,01 |

В каждой группе участники исследования принимали примерно одни и те же препараты. Из 68 участников исследования только 6 принимали препараты кальция и витамина D, и все они попали в группу умерших, что, возможно, говорит о том, что заболевания, требующие их назначения, были больше распространены среди умерших (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение принимаемой терапии среди участников исследования, которые умерли или выжили после 36 месяцев наблюдения

| Терапия | Выжили (n=25) | Умерли (n=43) | P |
|--|---------------|---------------|------|
| иАПФ | 10 (40%) | 12 (27,9%) | 0,3 |
| АРА | 4 (16,0%) | 7 (16,3%) | 0,98 |
| Блокаторы кальциевых каналов | 4 (16%) | 8 (18,6%) | 0,79 |
| Бета-блокаторы | 7 (28,0%) | 13 (30,2%) | 0,85 |
| Диуретическая терапия | 4 (16,0%) | 9 (20,9%) | 0,62 |
| Липидснижающая терапия статинами | 2 (8,0%) | 0 (0%) | 0,06 |
| Вазодилататоры (нитратсодержащие препараты) | 1 (4%) | 2 (4,7%) | 0,9 |
| Ацетилсалициловая кислота | 10 (40,0%) | 15 (34,1%) | 0,62 |
| Препараты кальция и витамина D | 0 (0%) | 6 (14%) | 0,05 |
| Нестероидные противовоспалительные препараты | 5 (20%) | 7 (16,3%) | 0,7 |

Ультразвуковое исследование магистральных артерий было выполнено 58 участникам исследования, из них 23 (39,7%) выжили и 35 (60,3%) умерли. Количество АСБ, максимальный процент сужения и ТКИМ были примерно одинаковые в обеих группах (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение результатов ультразвукового исследования магистральных артерий и жесткости сосудистой стенки у участников исследования, которые умерли или выжили после 36 месяцев наблюдения

| Фактор | Выжили (n=23) | Умерли (n=35) | P |
|--|------------------|------------------|-------------|
| <i>Ультразвуковое исследование магистральных артерий</i> | | | |
| Максимальный стеноз в сонных артериях | 45,22±13,0 | 41,9±8,58 | 0,38 |
| Количество АСБ в бассейне сонных артерий | 5,48±1,5 | 5,03±1,2 | 0,22 |
| Средняя ТКИМ правой ОСА, мм | 1,06±0,19 | 0,98±1,52 | 0,12 |
| Средняя ТКИМ левой ОСА, мм | 1,12±0,19 | 1,07±0,24 | 0,06 |
| Максимальный стеноз в бассейне бедренных артерий | 37,6±7,8 | 37,55±9,34 | 0,77 |
| Количество АСБ в бассейне бедренных артерий | 5,04±0,9 | 4,83±1,5 | 0,92 |
| Средняя ТКИМ правой ОБА, мм | 1,7±0,69 | 1,6±0,62 | 0,58 |
| Средняя ТКИМ левой ОБА, мм | 1,48±0,45 | 1,7±0,63 | 0,14 |
| <i>Исследование жесткости сосудистой стенки</i> | | | |
| СРПВ, м/с | 10,6±1,9 | 9,7±1,7 | 0,06 |
| Индекс аугментации | 20,7±22,9 | 33,6±23,5 | 0,04 |

Жёсткость сосудистой стенки была определена у 57 сверхдолгожителей, среди кого удалось оценить выживаемость. Значимой разницы между выжившими и умершими столетними пациентами по уровню СРПВ не было, однако ИА был значимо ниже среди живых через 36 месяцев участников исследования ($p < 0,05$). (Таблица 23).

Ультразвуковое исследование сердца было выполнено 45 участникам исследования, из них 16 (35,6%) были живы через 36 месяцев наблюдения и 29 (64,4%) умерли. Среди умерших ФВ ЛЖ была ниже, чем среди выживших ($59,93 \pm 7,91$ и $64,8 \pm 3,69$ соответственно, $p < 0,05$). Также было обнаружено, что конечный диастолический размер правого предсердия был больше в группе умерших в среднем на 0,3 см ($p < 0,05$). Все остальные размеры были примерно одинаковыми в обеих группах (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение результатов ультразвукового исследования сердца среди участников исследования, которые умерли или выжили после 36 месяцев наблюдения

| Фактор | Выжили (n=16) | Умерли (n=29) | P |
|---|------------------|------------------|-------------|
| Аорта, см | 3,44±0,34 | 3,5±0,33 | 0,37 |
| Размер ЛП, см | 4,28±0,37 | 4,41±0,54 | 0,47 |
| Объём ЛП, см ³ | 63,5±19,0 | 65,59±24,63 | 0,34 |
| Индекс ЛЖ | 40,5±13,36 | 42,45±14,4 | 0,6 |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ, см | 4,67±0,36 | 4,72±0,51 | 0,56 |
| Конечно-диастолический объём ЛЖ, мл | 72,06±19,4 | 72,9±17,67 | 0,94 |
| Конечно-систолический объём ЛЖ, мл | 25,69±8,63 | 29,25±11,09 | 0,32 |
| Толщина МЖП, см | 1,45±0,19 | 1,41±0,22 | 0,46 |
| Толщина задней стенки ЛЖ, см | 1,0±0,06 | 1,021±0,77 | 0,44 |
| Относительная толщина ЛЖ, см | 0,43±0,037 | 0,44±0,58 | 0,78 |
| Объём правого предсердия, см ³ | 46,38±16,8 | 56,97±28,3 | 0,11 |
| Конечно-диастолический размер правого желудочка, см | 2,6±0,35 | 2,87±0,32 | 0,02 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 40,6±16,09 | 40,0±12,88 | 0,85 |
| Масса миокарда ЛЖ, г | 171,9±44,5 | 174,89±57,33 | 0,93 |
| Индекс массы миокарда ЛЖ | 108,06±30,9 | 105,75±29,76 | 0,7 |
| ФВ ЛЖ, % | 64,8±3,69 | 59,93±7,91 | 0,01 |
| E/A | 0,71±0,23 | 0,86±0,43 | 0,22 |
| e' | 7,2±2,04 | 7,75±1,96 | 0,38 |
| e'/A' | 0,79±0,36 | 0,8±0,46 | 0,815 |
| E/e' | 9,07±2,46 | 8,69±3,08 | 0,6 |

Общий и биохимический анализ крови были выполнены у 57 долгожителей, из них 20 (35,1%) были живы через 36 месяцев, а 37 (64,9%) умерли. Среди умерших уровень альбумина, ионизированного кальция и фолиевой кислоты был достоверно ниже ($p < 0,05$), а уровень АСТ был выше, хотя в целом сохранялся в пределах референсных значений.

Все остальные показатели общего и биохимического анализа крови были примерно одинаковы в обеих группах (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение результатов лабораторных параметров среди участников исследования, которые умерли или выжили после 36 месяцев наблюдения

| Фактор | Выжили (n=20) | Умерли (n=37) | P |
|--|----------------|---------------|--------------|
| Креатинин, мкмоль/л | 98,53±32,34 | 100,9±2,7 | 0,51 |
| СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) | 46,5±10,89 | 45,35±28,3 | 0,68 |
| Мочевая кислота, ммоль/л | 333,46±79,33 | 322,8±107,5 | 0,45 |
| Мочевина, ммоль/л | 7,87±2,55 | 7,77±2,75 | 0,99 |
| Калий, ммоль/л | 4,52±0,51 | 4,72±0,49 | 0,15 |
| Натрий, ммоль/л | 138,74±3,03 | 137,2±3,08 | 0,05 |
| Хлор, ммоль/л | 104,86±3,7 | 104,4±3,87 | 0,39 |
| Магний, ммоль/л | 0,87±0,069 | 0,88±0,09 | 0,39 |
| Общий белок, г/л | 68,8±4,8 | 66,6±5,73 | 0,07 |
| Альбумин, г/л | 38,9±2,52 | 36,9±3,33 | 0,04 |
| АЛТ, Ед/л | 13,89±5,9 | 23,2±83,9 | 0,005 |
| АСТ, Ед/л | 22,97±5,51 | 35,09±84,6 | 0,09 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 2,06±2,21 | 2,4±1,74 | 0,96 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 11,54±26,43 | 12,2±5,6 | 0,71 |
| Холинэстераза, ммоль/л | 6721,0±1107,79 | 6527,2±1792,3 | 0,28 |
| Железо | 12,58±3,97 | 11,9±7,45 | 0,26 |
| Индекс насыщения трансферрина железом | 23,85±9,64 | 24,04±15,69 | 0,68 |
| Общая железосвязывающая способность | 55,06±8,86 | 52,6±11,51 | 0,31 |
| Витамина В ₁₂ (цианкобаламин) | 400,3±235,7 | 358,3±306,6 | 0,18 |
| Фолиевая кислота | 6,05±3,64 | 4,02±2,28 | 0,047 |
| Гликированный гемоглобин | 5,87±0,27 | 5,93±0,68 | 0,64 |
| ТТГ | 3,19±3,8 | 4,65±12,05 | 0,86 |
| Витамин D | 11,24±4,37 | 10,4±6,2 | 0,32 |
| Кальций ионизированный | 1,05±0,036 | 1,03±0,67 | 0,03 |
| Фосфор | 1,15±0,14 | 1,11±0,17 | 0,6 |
| Щелочная фосфатаза | 94,76±22,12 | 90,27±33,0 | 0,61 |
| С-реактивный белок | 4,99±6,75 | 8,98±17,57 | 0,12 |

| | | | |
|---------------------------------|--------------|-------------|------|
| Общий холестерин | 5,28±1,11 | 4,85±1,1 | 0,12 |
| Триглицериды | 1,0±0,31 | 1,05±0,29 | 0,53 |
| ЛПНП | 3,49±1,0 | 3,14±0,83 | 0,17 |
| ЛПВП | 1,46±0,43 | 1,29±0,37 | 0,17 |
| NT-proBNP | 1079,4±764,8 | 2020±4427,2 | 0,4 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,35±1,46 | 7,39±3,87 | 0,68 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,16±0,4 | 3,77±0,78 | 0,05 |
| Гемоглобин, г/л | 123,95±11,75 | 115,86±21,5 | 0,18 |
| Гематокрит, % | 38,12±3,45 | 35,4±6,31 | 0,08 |
| MCV | 90,76±4,04 | 93,44±9,72 | 0,28 |
| RDW, % | 13,9±0,55 | 14,4±1,39 | 0,45 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 219,6±63,8 | 235,2±100,2 | 0,52 |
| СОЭ, мм/ч | 13,05±7,3 | 11,9±7,2 | 0,37 |

Среди выживших большинство проживали одни, в то время как в группе умерших большинству требовалась помощь сиделки ($p < 0,05$).

Также в группе умерших снижение результатов опросников КГО (в частности, индекса инструментальной активности, MNA, MOCA и MMSE) встречалось достоверно чаще.

Снижение уровня альбумина, ионизированного кальция, натрия и фолиевой кислоты ниже референсных значений также было характерно для умерших участников исследования (Таблица 26).

Таблица 26 – Результаты КГО, лабораторных и инструментальных исследований у умерших и живых участников исследования через 36 месяцев наблюдения

| Фактор | Выжили (n=25) | Умерли (n=44) | Хи- квадрат | Р |
|------------------------|------------------|------------------|----------------|--------------|
| Проживает один | 16 (64%) | 14 (31,8%) | 6,72 | 0,01 |
| Наличие сиделки | 1 (4%) | 11 (25%) | 4,89 | 0,03 |
| Индекс Бартел менее 75 | 9 (36%) | 23 (52,3%) | 1,7 | 0,19 |
| IADL менее 12 | 4 (16,0%) | 23 (52,3%) | 8,81 | 0,003 |
| MNA менее 24 баллов | 13 (52%) | 35 (79,5%) | 5,7 | 0,02 |

| | | | | |
|--|-----------|------------|------|--------------|
| Деменция (23 и менее баллов по MMSE) | 5 (29,4%) | 17 (60,7%) | 4,15 | 0,04 |
| Анемия (менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин) | 7 (28%) | 24 (54,5%) | 4,54 | 0,03 |
| Общий белок менее 65 г/л | 4 (20%) | 17 (45,9%) | 3,76 | 0,05 |
| Альбумин менее 40 г/мл | 6 (30%) | 20 (54,1%) | 6,56 | 0,01 |
| Повышение уровня АЛТ и/или АСТ более чем в 2 раза | 5 (25%) | 19 (51,4%) | 3,7 | 0,05 |
| Уровень ионизированного кальция менее 1,15 ммоль/л | 3 (15,8%) | 20 (54,1%) | 7,6 | 0,006 |
| Снижение уровня натрия менее 137 ммоль/л | 5 (26,3%) | 20 (55,6%) | 4,28 | 0,04 |
| Уровня фолиевой кислоты менее 7 нмоль/л | 1 (5,9%) | 13 (37,1%) | 5,68 | 0,02 |
| Проблемы с жеванием | 8 (32%) | 25 (56,8%) | 3,94 | 0,05 |
| САД менее 140 мм рт. ст. | 9 (39,1%) | 21 (53,8%) | 1,26 | 0,26 |
| ДАД менее 75 мм рт. ст. | 8 (34,8%) | 21 (61,5%) | 4,14 | 0,04 |
| Конечно-диастолический размер правого желудочка более 2,9 см | 5 (31,3%) | 20 (69%) | 5,94 | 0,02 |
| ФВ ЛЖ менее 60% | 4 (25%) | 21 (72,4%) | 9,39 | 0,002 |
| СРПВ менее 9 м/с | 5 (25%) | 19 (51,4%) | 3,7 | 0,05 |
| Индекс аугментации более 37 | 5 (25%) | 19 (51,4%) | 3,7 | 0,05 |

Для определения факторов риска, ухудшающих прогноз, был выполнен однофакторный регрессионный анализ, который выявил, что снижение уровня IADL менее 12 (ОШ 5,75; 95% ДИ 1,7-19,5; $p < 0,05$), и MMSE менее 24 (ОШ 3,71; 95% ДИ 1,0-13,5; $p < 0,05$) как независимые факторы риска смерти в течение 36 месяцев. В то время как отсутствие мальнутриции и ее риска (MNA более 24) снижают риск смерти на 72 % (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,1-0,8; $p < 0,05$)

Среди лабораторных параметров такие электролитные нарушения, как гипонатриемия (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,1-13,8; $p < 0,05$) и снижения уровня ионизированного кальция (ОШ 6,27; 95% ДИ 1,6-25,2; $p < 0,05$), также могут быть расценены как независимые факторы смерти.

Среди инструментальных методов диагностики с неблагоприятным прогнозом ассоциировано снижение ФВ ЛЖ менее 60% (ОШ 7,88; 95% ДИ 1,9-31,7; $p < 0,05$) и увеличение конечно-диастолического размера правого желудочка более 2,9 см (ОШ 4,89; 95% ДИ 1,3-18,3; $p < 0,05$).

Анемия также выступает независимым фактором смерти в течение 3 лет (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,1-8,9; $p < 0,05$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Однофакторный регрессионный анализ для определения независимых факторов риска неблагоприятных исходов

| Фактор | Отношение Шансов (ОШ) | 95% доверительный интервал | | p-value |
|---|-----------------------|----------------------------|---------|---------|
| | | Нижняя | Верхняя | |
| Проживает один | 0,26 | 0,1 | 0,7 | 0,01 |
| Наличие сиделки | 8,0 | 0,9 | 66,2 | 0,05 |
| IADL менее 12 | 5,75 | 1,7 | 19,5 | 0,005 |
| MNA скрининговая часть менее 11 | 2,73 | 0,9 | 7,5 | 0,05 |
| MNA более 24 | 0,28 | 0,1 | 0,8 | 0,02 |
| Деменция (по MMSE 23 балла и менее) | 3,71 | 1,0 | 13,5 | 0,046 |
| МОСА менее 14 | 5,04 | 1,1 | 24,9 | 0,04 |
| Анемия | 3,1 | 1,1 | 8,9 | 0,04 |
| Натрий менее 137 ммоль/л | 3,5 | 1,1 | 11,8 | 0,04 |
| Снижение уровня ионизированного кальция | 6,27 | 1,6 | 25,2 | 0,01 |
| Проблемы с жеванием | 2,8 | 0,9 | 7,8 | 0,051 |
| ДАД менее 75 мм рт ст | 3,0 | 1,0 | 8,8 | 0,045 |
| КДР ПЖ более 2,9 см | 4,89 | 1,3 | 18,3 | 0,02 |
| ФВ ЛЖ менее 62% | 7,88 | 1,9 | 31,7 | 0,004 |

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Пациент 1.

«Во всякой непонятной ситуации – ложусь спать».

Женщина 1916 г. р., в 2016 г. на момент включения в исследование 100 лет, в 2019 г. при повторном визите 103 года. Проживает одна, в весенне-летний период выходит из дома в сопровождении племянницы и/или социального работника. Замужем никогда не была, детей нет. Уровень образования высший, всю жизнь работала преподавателем в вузе (при беседе показывала фотографии учеников, их детей и внуков). Несмотря на возраст, сохранена мелкая моторика кистей, показывала свои рисунки, занимается росписью пасхальных яиц.

По результатам проведенной КГО в течение трёх лет значимого ухудшения обнаружено не было (Таблица 28), показатели базовой и инструментальной повседневной активности остались прежними, когнитивный и эмоциональный статус также не претерпели существенных изменений, при ответах на вопросы о питании племянница заметила, что пациентка ест мало и избирательно, любит сладкое (зефир, йогурты).

При ответах на вопросы о депрессии пациентка сказала, что если такие мысли ей и приходят в голову (ощущение ненужности и бесполезности), то она сразу ложится спать, чтобы они ушли.

Таблица 28 - Результаты комплексной гериатрической оценки в 2016 и 2019 гг.

| <i>Шкала</i> | <i>Результат (2016)</i> | <i>Результат (2019)</i> |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| «Возраст не помеха» | 3 | 3 |
| Индекс Бартел | 100 | 100 |
| IADL | 17 | 17 |
| GDS-15 | 3 | 4 |

| | | |
|------|------|----|
| МОСА | 25 | 26 |
| MNA | 21,5 | 21 |

Пациент 2.

Мы никогда не знаем, сколько времени нам отведено на общение с близкими.
«Самое страшное – она на меня смотрит и не узнаёт...» (слова дочери, 65 лет)

Женщина 1920 г. р., в 2016 г. на момент включения в исследование 96 лет, в 2019 г. при повторном визите 98. Постоянно проживает с сиделкой. Более 5 лет не выходит из дома. Была замужем, вдова, есть дочь, которая большую часть времени проживает в другом городе с мужем. Уровень образования средне-специальный, работала медицинской сестрой.

За 2,5 года от момента включения в исследование до повторного визита у пациентки произошло выраженное снижение когнитивных функций с 25 баллов по шкале МОСА до 0 (женщина не смогла выполнить ни одного задания) (Таблица 29). Со слов дочери, ухудшение происходило постепенно с эпизодами резкого ухудшения во время госпитализаций в стационар (поводами для госпитализаций были повторные пневмонии). После выписки у пациентки наступали моменты кратковременного улучшения с последующим ухудшением.

На момент повторного осмотра пациентка полностью зависима от окружающих, нуждается в помощи при выполнении базовых функций, в т. ч. и в приёме пищи.

При разговоре с дочерью пациентки она сказала, что самое страшное в этой ситуации – это то, что «мама на меня смотрит и не узнаёт».

Таблица 29 - Результаты комплексной гериатрической оценки в 2016 и 2019 гг.

| <i>Шкала</i> | <i>Результат (2016)</i> | <i>Результат (2019)</i> |
|---------------------|-------------------------|---|
| «Возраст не помеха» | 3 | 6 |
| Индекс Бартел | 55 | 20 |
| IADL | 13 | 0 |
| GDS-15 | 7 | Ответить не смогла из-за выраженных когнитивных нарушений |
| МОСА | 25 | 0 |
| MNA | 26,5 | 12,5 |

Пациент 3

Возраст – это не повод лимитировать объём медицинской помощи, или поставить ЭКС никогда не поздно.

Женщина 1911 г. р., на момент включения в исследование 105 лет, при повторном визите в апреле 2019 г. 107 лет, умерла в ноябре 2019 года (пневмония).

Родилась в 1911 г. в Киеве, Российская Империя, образование среднее, была замужем, 2 дочери. Долго жила в Латвии, где постоянно проживает одна из её дочерей (до зимы 2018 г. 1 раз в 3-6 месяцев вместе со второй дочерью, с которой жила в Москве, ездила на поезде в Ригу). Более 20 лет постоянная форма ФП, до 2017 г. антикоагулянтной терапии не получала (после консультации кардиолога из РГНКЦ был инициирован приём дабигатрана 110 мг 1 капсула 2 раза в день). В возрасте 101 г. появились эпизоды синкопальных состояний, при проведении обследования был выявлен синдром Фредерика (атриовентрикулярная блокада III степени на фоне постоянной формы ФП). В том же году был имплантирован кардиостимулятор.

На момент включения в исследование пациентке был диагностирован синдром старческой астении с умеренным снижением когнитивных функций и риском

мальнутриции, но с оптимистической жизненной позицией (0 баллов по шкале GDS-15, 100% по визуально-аналоговой шкале оценки качества жизни). На протяжении последующих двух лет она сохранила в себе этот оптимизм, который позволял ей регулярно выезжать на дачу, путешествовать в другую страну и заботиться о 5 кошках, каждая из которых имела свою историю, которую она с удовольствием рассказывала всем желающим (Таблица 30).

Таблица 30 - Результаты комплексной гериатрической оценки в 2016 и 2019 гг.

| <i>Шкала</i> | <i>Результат (2016)</i> | <i>Результат (2019)</i> |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| «Возраст не помеха» | 6 | 6 |
| Индекс Бартел | 60 | 55 |
| IADL | 9 | 9 |
| GDS15 | 0 | 2 |
| МОСА | 21 | 19 |
| MNA | 13 | 12,5 |

Пациент 4

«Движение – это жизнь»

Женщина 1918 г. р., в 2016 г. 98 лет, 102 года в 2019 г., ветеран труда, окончила колледж по специальности «бухгалтер», работала главным бухгалтером на одной из Московских фабрик, с 1975 г. на пенсии. Из заболеваний на 2016 г. была только АГ (монотерапия). До 95 лет посещала занятия лечебной физкультурой в поликлинике по месту жительства, далее продолжала занятия дома, ежедневно выполняет утренний комплекс упражнений. В официальном браке никогда не состояла, детей нет.

В возрасте 99 лет в результате падения произошёл перелом правой бедренной кости в области хирургической шейки, в 20 ГКБ проведена экстренная операция,

ранний послеоперационный период осложнился тромбозом лёгочной артерии, на фоне антикоагулянтной терапии состояние стабилизировалось. В течение 7 месяцев пациентка полностью восстановилась, стала выходить на улицу. В возрасте 101 года произошло повторное падение с переломом уже левой бедренной кости, также была выполнена хирургическая фиксация, в послеоперационном периоде была диагностирована пароксизмальная форма ФП, при проведении эхокардиографии полость ЛП до 4,5 см, однако, учитывая возраст, была выбрана пульс-контролирующая тактика и инициирована терапия антикоагулянтами (варфарин). На момент осмотра через год после операции пациентка передвигается с опорой на ходунки, возобновила утренние упражнения. Учитывая повторные падения, а также выраженное снижение зрения (осложнённая катаракта с высоким риском оперативного лечения в отношении полной потери зрения), пациентка постоянно проживает с сиделкой. При повторном осмотре было обнаружено, что международное нормализованное отношение не контролируется, пациентка воспринимает варфарин как пульс-учащающую терапию, принимает при частоте сердечных сокращений менее 50 уд/мин, сохраняется пароксизмальная форма ФП, пароксизмы происходят 1 раз в 2-3 недели, длятся до 60-90 минут, купируются самостоятельно. С пациенткой и её племянницей была проведена беседа о проводимой терапии, было решено заменить варфарин с учётом трудностей с контролем международного нормализованного отношения на апиксабан.

Несмотря на повторные переломы и проживание с сиделкой, пациентка старается сохранить свою автономность: готовит пищу под присмотром, регулярно обсуждает с племянницей цены на продукты, коммунальные платежи и свою пенсию, от работы по дому её отстранили, хотя иногда она берётся за веник или начинает протирать пыль, старается убирать за собой после еды, несмотря на выраженное снижение зрения, пишет «мемуары» о своей жизни. В тёплое время года выходит из дома. Результаты сравнения результатов комплексной гериатрической оценки представлены в таблице 31).

Таблица 31 - Результаты комплексной гериатрической оценки в 2016 и 2019 гг.

| <i>Шкала</i> | <i>Результат (2016)</i> | <i>Результат (2019)</i> |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| «Возраст не помеха» | 3 | 5 |
| Индекс Бартел | 100 | 85 |
| IADL | 27 | 21 |
| GDS-15 | 3 | 3 |
| МОСА | 23 | 22 |
| MNA | 28 | 26 |

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании нами впервые выполнен анализ состояния сердечно-сосудистой системы долгожителей с использованием инструментальных методов эхокардиографии и ультразвукового доплерографического исследования магистральных артерий. Выполнен анализ влияния состояния сердечно-сосудистой системы на когнитивный статус и 3-х летнюю смертность.

Из 82 участников исследования 72 (87,8%) женщины. Согласно российским и международным данным, продолжительность жизни женщин выше, чем у мужчин (ВНО, Росстат). Среди сверхдолгожителей также преобладают женщины. Так, из 12 047 участников китайского исследования CLHLS (1998-2014 гг.) 9 514 (79%) были женщинами [Zeng Y, 2017], в Нью-Йоркском регистре из 119 участников 78,2% [Jopp, D.S., 2016], в итальянском исследовании GENA 68,2% [Sevenini, E., 2014], в Японии на 1 столетнего мужчину приходится 6 женщин такого же возраста [Arai, Y., 2017]. Исключением являются результаты испанского исследования [Formiga, F., 2010], где было примерно одинаковое соотношение полов – 58,3% женщины и 41,7% мужчины.

Интересно, что, по данным Токийского регистра столетних, который ведётся с 1963 г., наблюдается волнообразное изменение соотношения полов сверхдолгожителей: в 1963 г. соотношение мужчин и женщин составило 6,6, в 1984 г. этот параметр снизился до 3,9, а в 2015 г. он повторно вырос до 6,9 [Arai, Y., 2017].

Одним из объяснений разницы в продолжительности жизни по полу является то, что мужчины склонны больше умирать вследствие тяжёлых условия труда, большой склонности к нездоровому образу жизни (употреблению алкоголя и курению), более опасному образу жизни [Luu, M., 2014]. Существует даже предположение, что к 2030 г. в связи с распространением здорового образа жизни

и снижением распространённости тяжёлого труда в развитых странах, продолжительность жизни среди мужчин и женщин будет одинакова.

Среди участников исследования преимущественное большинство состояло в прошлом в браке, к сожалению, на момент исследования практически все из них были вдовыми или вдовцами (91,5%). Данные результаты соответствуют международным данным, превалирующие большинство долгожителей состояло в браке и в среднем от 0,5% до 10% сверхдолгожителей никогда не состояли в браке. Развод также был не характерен для людей 95 лет и старше (до 1%), за исключением данных Нью-Йорка, где процент развода достигал 10% [Jopp, D.S., 2016].

По уровню образования московские столетние превосходят своих зарубежных сверстников, даже если сравнивать с результатами исследования, проведённого в таком крупном городе, как Нью-Йорк [Jopp, D.S., 2016]. До 42% сверхдолгожителей Москвы получили высшее образование, 28% окончили только среднюю школу, в то время как в Нью-Йорке, Китае и Австралии от 50% до 98% имели только среднее образование, при этом довольно большой процент сверхдолгожителей не имел диплома о его завершении. Также достаточно высокий уровень образования был среди столетних Италии (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение социальных и демографических параметров при анализе исследований, посвящённых столетним гражданам

| Параметр | Московский регистр | Нью-Йоркский Регистр [Jopp, D.S., 2016] | CLHLS (Китай) [Zeng Y, 2016] | Австралийский регистр [Richmond, R.L., 2011] | GENA (Италия) [Cevenini, E., 2014] |
|-----------------|---------------------------|---|--|--|--|
| Общие число | 82 | 119 | 3413 | 188 | 1160 |
| Мужчины | 10 (12,2%) | 26 (22%) | 688 (20,2%) | 37 (19,7%) | 369 (31,8%) |

| | | | | | |
|--------------------------------|------------|--|--|--|-------------|
| Женщины | 72 (87,8%) | 93 (78%) | 2775 (79,8%) | 155 (80,3%) | 791 (68,2%) |
| Не состояли в браке | 3 (3,7%) | 11 (9%) | 0,44% | 13 (8%) | 121 (10,4%) |
| Вдовец/вдова | 75 (91,5%) | 89 (75%) | 95,96% | 140 (86%) | 867 (74,7%) |
| В разводе | 1 (1,2%) | 9 (8%) | 0,09% | 2 (1%) | 6 (0,5%) |
| Замужем/женат | 2 (2,44%) | 8 (7%) | 3,52% | 8 (5%) | 14,3% |
| Среднее образование | 23 (28%) | 60 (52%) (при этом 39 (34%) не получили диплома об окончании средней школы) | 98,67% (при этом 86,1% никогда не посещали школу) | 88 (64%) (при этом 66 (45%) не получили диплом об окончании средней школы) | 184 (15,9%) |
| Средне-специальное образование | 21 (25,6%) | 38 (33%) | 0,71% | 55 (32%) | 729 (62,8%) |
| Высшее образование | 34 (41,5%) | 19 (16%) | 0,62% | 8 (5%) | 247 (21,3%) |

Распространённость синдрома старческой астении и гериатрических синдромов среди сверхдолгожителей

Синдром старческой астении характеризуется снижением физической и функциональной активности, адаптационного и восстановительного резерва, а также снижением устойчивости к стрессу. Наличие данного синдрома делает пожилого человека уязвимым от окружающей действительности и нуждающимся

в дополнительной помощи и уходе. По результатам КГО у 72 (90%) участников исследования был диагностирован данный синдром.

Базовая повседневная активность по результатам теста Бартел была выявлена у 73,1% участников московского регистра, при этом выраженную и полную зависимость имели 19% и 8% соответственно. В целом это соответствует международным результатам, где от 50% до 80% сверхдолгожителей требуется помощь в повседневной жизни (Таблица 33).

У участников исследования только 2,4% не имели снижения инструментальной активности по тесту IADL, что чуть хуже результатов Нью-Йоркского регистра (у 17% не было выявлено снижения инструментальной активности) [Arai, Y., 2016] и сопоставимо с данным Италии (1,7%) [Richmond, R.L., 2011, Cevenini, E., 2014].

В отличие от своих зарубежных сверстников, московские сверхдолгожители имели довольно высокий процент депрессии (72%), в то время как в Австралии [Richmond, R.L., 2011] и Нью Йорке [Jopp, D.S., 2016] этот показатель не превышал 20%.

Снижение когнитивных функций было выявлено у 60,2% (из них у 21,1% преддементные нарушения и у 49,1% – деменция). В целом это соответствует международным данным, где распространённость деменции среди около- и столетних граждан составляет 60-70%.

Нормальный уровень питания был у 32,9% участников исследования, а у 68,1% была выявлена мальнутриция или риск её наличия (11% и 56% соответственно). По данным литературы, распространённость недостаточности питания среди пожилых людей варьирует в зависимости от места проживания. Так, среди независимо проживающих мальнутриция встречается крайне редко (3%), а среди тех, кто получает уход на дому или проживает в домах престарелых, распространённость данного синдрома увеличивается и может достигать 29,4% [Cereda E, 2016]. К сожалению, найти международные данные, включающие опросники, посвящённые статусу питания, не удалось в связи с тем, что

большинство из них сложны в применении и в связи с этим не получили широкого распространения в клинических исследованиях сверхдолгожителей.

В то же время среди сверхдолгожителей были широко распространены сенсорные дефициты (снижения зрения и слуха) и была обнаружена недостаточность коррекции этих нарушений, а в некоторых случаях и отсутствие попыток их скорректировать.

Ещё одной немаловажной проблемой была полипрагмазия: 43% участников принимали 5 и более препаратов, в большинстве своём разнообразие принимаемых препаратов достигалось за счёт приёма лекарств без доказанной эффективности (антиоксиданты, ноотропы) и приёма препаратов, которые широко использовались 10-20 лет назад, но за последние годы рекомендации по их назначению были пересмотрены (например, АСК). В то же время терапия антирезорбционными или антикоагулянтными препаратами по показаниям не проводилась. Всё это косвенно может говорить о том, что в ряде случаев длительно не проводилась коррекция назначаемой терапии или, если она и проводилась, долгожители не уделяли новым рекомендациям достаточного внимания, продолжая пить привычные им препараты.

Таким образом, представители старшей возрастной группы представляют собой не только уникальный, но и хрупкий феномен.

Таблица 33 - Распространённость гериатрических синдромов у долгожителей

| ИССЛЕДОВАНИЕ | ЧИСЛО УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ | ВОЗРАСТНОЙ ДИАПАЗОН УЧАСТНИКОВ В ИССЛЕДОВАНИИ | СНИЖЕНИЕ БАЗОВОЙ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ | МЕТОД ДИАГНОСТИКИ | СНИЖЕНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ | МЕТОД ДИАГНОСТИКИ | СНИЖЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ФОНА | МЕТОД ДИАГНОСТИКИ | РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ СРЕДИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ | МЕТОД ДИАГНОСТИКИ |
|-----------------------------|-------------------------------|---|--|-------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|--|------------------------------------|
| NEW ENGLAND STUDY | 34 | 100-107 | 73% | Bartel | - | - | - | - | 64% | CDR |
| FRENCH STUDY | 756 | >100 | - | - | - | - | - | - | 62% | PSPMSQ |
| TOKIO STUDY 2 | 304 | 100-107 | 75,6 | Bartel (<80) | - | - | - | - | 61,9% | CDR, MMSE |
| ITALIAN MULTICENTRIC STUDY | 346 | 100-109 | - | - | 98,3% | IADL | - | - | 46% | MMSE |
| AUSTRALIAN STUDY | 188 | 100-105 | 0-2 – 30% 3-4 – 14,3% | ADL (3,7) | - | - | 14% | HADS | 34% | MMSE (<22) (21,5) |
| GEORGIA STUDY (PHASE III) | 244 | 98-108 | - | - | - | - | - | - | 52,2% 77,5% | GDS (stage 1-3) GDS (stage 3-7) |
| GEHA (ITALIAN 90+ SIBLINGS) | 1160 | 90-106 | 0-2 – 35,5% 3-4 – 14,3% | ADL | - | - | - | - | 67,7% | MMSE (<24) |
| DIJIANGYAN STUDY (КИТАЙ) | 699 | 90-108 | 31,9% | ADL | - | - | - | - | 62,8% | MMSE (<18) |
| CLHLS | 3413 | 100+ | 0-2 - 27,8% 3-4 – 24,8% | ADL | - | - | - | - | 82,3% | MMSE |
| FORDHAM STUDY (НЬЮ ЙОРК) | 119 | 95-107 | 72% (21% -1,19% -2) | PADL (10±3,6/14) | 83% | IADL(9±4) | 20% | GDS15 (4±3,4) | 7% | MMSE 16,4±4 |
| TOKYO (2017) | 1194 | 100-108 | 60% (man) 80% (woman) | Bartel | - | - | - | - | 42% (man) 67% (woman) | CDR |
| МОСКВА | 82 | 95-107 | 73,1% | Bartel | 97,6% | IADL | 72% | GDS15 | 84% | MMSE (21,5) |

Распространённость ХНИЗ и ССЗ, а также их факторов риска

Сверхдолгожители характеризуются поздним развитием возраст-ассоциированных заболеваний и относительно низким процентом их встречаемости. Так, по данным Formiga F. и соавт. [Formiga, F., 2010], индекс Charlson среди около- и столетних участников исследования был 1-2,3, по данным американских коллег, - 4,8 [Jopp, D.S., 2016], по данным объединённого итальянского регистра ГЕНА, более 60% имели более двух заболеваний [Sevenini, E., 2014]. В данном исследовании участники в среднем имели около 4 заболеваний, что в целом сопоставимо с международными данными. Одним из наиболее широко распространённых заболеваний была АГ (78%), что сопоставимо с результатами исследований, проведённых в других странах [Formiga, F., 2010], и примерно на 15% выше, чем в Токийском регистре 2017 г. [Arai, Y., 2017].

Из ССЗ наиболее часто встречались ИБС, перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. По частоте встречаемости среди столетних или приближающихся к ним лиц эти заболевания были чуть более распространены у московских долгожителей в сравнении с данными Испании и США [Formiga, F., 2010]. В то же время распространённость ХСН была чуть ниже в Московском регистре (32%), чем в Испании (37%) [Formiga, F., 2010].

Интересными представляются данные об относительно низкой распространённости ФП среди сверхдолгожителей города Москвы (8,5%), в то время как, согласно литературе, уже в группе 80-90 лет встречаемость ФП превышает 10% и предполагается, что с возрастом этот процент должен расти в связи с возраст-ассоциированными изменениями в структуре сердца [Yiin GS, 2014]. Возможным объяснением может быть, что данное нарушение ритма сердца выступает как механизм естественного отбора, не позволяя прожить сверх определённого возраста. (Таблица 34)

Таблица 34 – Распространённость ХНИЗ у участников исследования (n=82) в сравнении с международными данными

| Заболевания | Встречаемость (%) Москва | Встречаемость США (%) [Gessert, С.Е., 2002] | Встречаемость Испания (%) [Formiga, F., 2010] |
|--|---------------------------------|--|--|
| Гипертоническая болезнь | 78% | 45% | 60,4% |
| Ишемическая болезнь сердца | 51,2% | 20% | - |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 19,5% | 15% | - |
| Фибрилляция предсердий | 8,5% | - | - |
| Хроническая сердечная недостаточность | 31,7% | 32% | 27,1% |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 20,7% | - | 31,3% |
| Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей | 3,7% | - | - |
| Сахарный диабет | 3,7% | 8% | 4,2% |

Среди рисков ССЗ среди сверхдолгожителей Москвы курение (1,2%) и употребление алкоголя (4,9%) встречались крайне редко. Международные данные по этому вопросу разнятся. Так, в Итальянском регистре GENA на момент исследования курило 3,2% [Cevenini, E., 2014], в Китайском Dijiangyan Study – 43% [Wang, B., 2015]. Данные, полученные в ходе исследования и демонстрирующие, что частота курения в анамнезе среди пациентов без деменции была больше, чем у пациентов с деменцией, маловероятно отражают «протективный» эффект курения на сохранение когнитивных функций. С учётом общей низкой частоты курения среди участников исследования, вероятнее всего, имеет место эффект выборки. Для

подтверждения или опровержения данного феномена требуются дополнительные исследования.

Также вариабельность прослеживается и в отношении употребления алкоголя: чуть более 50% столетних участников исследования в Италии употребляли 1 бокал вина в день на протяжении всей жизни [Cevenini, E., 2014], среди китайских сверхдолгожителей это число чуть меньше – 27% [Wang, B., 2015] (однако объём и частота употребления алкогольных напитков не указывается). Для московских долгожителей было характерно называемое в англоязычной литературе «social drinking» – употребление алкогольных напитков по большим праздникам и в малых количествах.

Большая часть пациентов вела малоподвижный образ жизни (68,3%) на момент включения в исследование, а 7,8% делали упражнения и 22% регулярно выходили на прогулку, но большинство долгожителей при опросе сообщали, что в молодости и зрелости вели активный образ жизни (например, занимались лёгкой атлетикой). Данные результаты уступают итальянским данным ГЕНА, где 37% совершали ежедневные пешие прогулки [Cevenini, E., 2014], и китайским, где до 40% ежедневно выполняли упражнения [Wang, B., 2015].

Разница в результатах может быть частично объяснена культурными особенностями в разных странах. Так, употребление вина за обедом в Италии является нормой, а занятия лечебной гимнастикой Тай-Чи среди пожилых людей в Китае очень широко распространено.

Высокий ИМТ среди лиц молодого и среднего возраста – это известный фактор риска развития ССЗ, а также болезней опорно-двигательного аппарата. Среди лиц старшей возрастной группы ИМТ перестаёт быть столь однозначным фактором неблагоприятного прогноза. Исследования последних лет показали, что среди пожилых пациентов низкий и нормальный ИМТ (менее 23) ассоциирован с более высокой смертностью, чем у тех, у кого он был в интервале от 23 до 32 (что соответствует избыточной массе тела и даже частично ожирению 1 степени) [Winter JE, 2014] . Среди участников исследования дефицит массы тела и ожирение

встречались достаточно редко – 13,4% и 7,3% соответственно. Достоверной разницы в ИМТ между выжившими и умершими обнаружено не было.

Дислипидемия не была широко распространена среди сверхдолгожителей Москвы и в целом параметры липидного обмена соответствовали международным данным исследований столетних (Таблица 35)

Таблица 35 – Липидный профиль долгожителей Китая (n=699), Италии (n=1160) и России (n=64)

| Показатель | Chines centenarians [Zeng Y, 2016] | ГЕНА [Cevenini, E., 2014] | Московский Регистр |
|-------------------|---|----------------------------------|---------------------------|
| ОХС, ммоль/л | 4,17±0,79 | 5,2±1,2 | 4,9±1,1 |
| ТГ, ммоль/л | 1,24±0,67 | 1,4±0,7 | 1,1±0,3 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,26±0,57 | 3,1±0,9 | 3,2±0,9 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,57±0,59 | 3,1±0,36 | 1,3±0,4 |

Распространённость СД 2 типа составила 3,7%, что также соответствует международному опыту, где распространённость СД 2 типа достигала 8,3% в Испании [Hausman, D. B., 2011] и 6% в Италии [Cevenini, E., 2014], а средний уровень глюкозы крови варьировал от 5,0 до 6,0 ммоль/л [Zeng Y, 2016, Cevenini, E., 2014].

Ремоделирование сердца: возрастная норма или патология?

Как описывалось выше, с годами сердечно-сосудистая система претерпевает ряд изменений, основными из которых являются ремоделирование ЛЖ (увеличение массы миокарда ЛЖ), развитие диастолической сердечной

недостаточности, увеличение толщины и жёсткости сосудистой стенки и нарушением вазореактивности [Jakovljevic D. G. (2018)].

Среди сверхдолгожителей Москвы 48% имели увеличение массы миокарда ЛЖ, при этом утолщение задней стенки ЛЖ более 1,0 см было у 82%, а МЖП у 100%, из них у 59% толщина была 1,4 см и более.

В 2008-2009 гг. в США был описан эхокардиографический паттерн возраст-ассоциированной асимметрической гипертрофии МЖП, получивший название дискретное утолщение МЖП [McManus, D.D., 2010]. До сих пор остаётся спорным вопрос о влиянии данного синдрома на прогноз и качество жизни. В 2017 г. Pearson A. и соавт. продемонстрировали, что гипертрофия базальной части МЖП не влияет на нормальное функционирование человека в покое, но может лимитировать его физическую активность, вызывая ограничение тока крови через аортальный клапан [Pearson, A. C. (2017)]. Использование портативного эхокардиографа и отсутствие изначальной настороженности при проведении исследования в отношении асимметричной гипертрофии МЖП не позволяет однозначно говорить о том, что у всех 58% сверхдолгожителей с утолщением МЖП было асимметричное утолщение.

В литературе неоднократно описывалось, что с возрастом распространённость диастолической дисфункции ЛЖ возрастает вследствие нарушения релаксации кардиомиоцитов и замещения их фиброзной тканью [Hoit, B.D., 2014, Upadhyay, V., 2015, Sanders D, 2009]. Однако уже в работе 2009 г. было продемонстрировано несоответствие клинической картины и уровня NT-proBNP результатам эхокардиографического исследования. Среди более 500 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 65 лет отмечалось снижение отношения E/A и E/e' [Kuznetsova T, 2009].

Среди участников исследования параметры E/A 0,7 [0,6; 0,9] и E/e' 9 [7,0; 11,0], что, возможно, если продолжить кривые, созданные Kuznetsova T. и соавт., и будет соответствовать «норме» в данной возрастной группе. Если же принимать во внимание рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике

ХСНсФВ [Pieske B, 2019], то у 32% (n=16) выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ.

Расширение ЛП (в частности, увеличения диаметра ЛП) также относится к одним из наиболее распространённых структурных изменений сердца. С возрастом происходит снижение насосной функции ЛП и нарушается проводящая функция [Münzel, T., 2017, Groenewegen, K., 2015]. У 74,5% долгожителей Москвы было обнаружено увеличение ЛП с максимальным увеличением до 5,8 см. Нарушение проводящей системы ЛП (ФП) встречалось реже, чем в более молодых возрастных группах. Так, среди пациентов 80-90 лет распространённость ФП варьирует от 10 до 20%.

NT-proBNP является одним из наиболее известных и достоверным биологическим маркёром ХСН [McKie PM, 2016]. Однако исследования последних лет демонстрируют, что пороговое значение зависит от сопутствующих заболеваний (например, ФП) [Pieske B, 2019], функции почек и возраста [McCullough PA, 2018]. Из 54 обследуемых только у одного (1,85%) уровень NT-proBNP был менее 150 нг/мл – одно из наиболее широко распространённых пороговых значений нормы. Если же рассматривать норму с расчётом возраста, то, по данным литературы, среди лиц старше 75 лет диагностически значимым повышением уровня NT-proBNP считается более 500-750 нг/мл, что в нашей выборке было у 10 (18,5%) и у 32 (59,3%), соответственно.

Уровень NT-proBNP был прямо пропорционален объёму ЛП, давлению в лёгочной артерии и индексу миокарда ЛЖ, но не коррелировал с ФВ ЛЖ или параметрами диастолической функции ЛЖ. В то же время среди 37 пациентов без явлений ХСН в анамнезе у 100% уровень NT-proBNP превышал пороговое значение, рекомендуемое Европейским обществом кардиологов в 2019 г. для диагностики ХСНсФВ. Это подчёркивает важность проведения исследований в старшей возрастной группе для определения пороговых значений лабораторных и инструментальных параметров и оценки их предиктивной способности.

Кроме того, широкая распространённость структурно-функциональных изменений сердца, характерных для ХСНсФВ, среди лиц 95 лет и старше и

отсутствие корреляции между уровнем NT-proBNP наглядно демонстрируют, что сами цифры не говорят о тяжести состояния и могут не соответствовать клинической картине. В ходе работы установлено, что у пациентов с полной зависимостью, выраженным снижением инструментальной активности и деменцией показатели диастолической дисфункции ЛЖ были более выражены ($p < 0,05$). В последнее время появились первые работы, которые стали выделять диастолическую дисфункцию ЛЖ как отдельный фактор риска развития деменции [Yang M, 2020]. К сожалению, учитывая, что на 2020 г. нет препаратов, которые достоверно могут улучшать прогноз по течению ХСНсФВ, медикаментозное лечение данных пациентов ограничено симптоматической терапией, лечение самих параметров при отсутствии клинической картины представляется нецелесообразным. Кроме того, наличие диастолической дисфункции ЛЖ, скорее всего, является отражением системных процессов, происходящих во всей сердечно-сосудистой системе.

На отдалённый прогноз по выживаемости наибольшее влияние оказали снижение ФВ ЛЖ даже менее 62% и увеличение конечно-диастолического объёма правого желудочка до 2,9 см ($p < 0,05$). Кроме того, среди умерших пациентов АД в лёгочной артерии было значительно выше. С одной стороны, вовлечение правых отделов сердца может быть проявлением более тяжёлой формы диастолической дисфункции ЛЖ, но также это может быть признаком поражения лёгких и недиагностированной ХОБЛ. По данным международных исследований, ХОБЛ занимает 4 место в мире по причине смерти от всех болезней и является одним из ведущих возраст-ассоциированных заболеваний наравне с ССЗ [Brandsma SA, 2017].

Суммируя всё вышесказанное, для столетних пациентов характерно видоизменение сердца, характеризующееся увеличением массы миокарда ЛЖ, преимущественно за счёт гипертрофии МЖП, формированием диастолической дисфункции ЛЖ, не всегда имеющей клинические проявления.

ТКИМ и СРПВ часто используются для определения биологического возраста. В исследовании ТКИМ соответствовала календарному возрасту участников: так,

согласно данным Groenewegen К. и соавт., для возраста 100 лет ТКИМ составляет примерно 1,05 мм, что сопоставимо с результатами, полученными при проведении исследования (средняя ТКИМ правой и левой общей сонной артерии составила 1 и 1,0 мм соответственно) [Groenewegen, К., 2015]. В то же время СРПВ была ниже ожидаемой и составила 10 м/с, в то время как в исследовании SPRINT уже в возрастной группе старше 70 лет она составляла 11 м/с [Supiano MA, 2018].

Ассоциации структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и утраты автономности.

Как показали результаты, ни одно из ССЗ не являлось фактором риска потери автономности, депрессии, деменции или мальнутриции. В то же время, как было описано выше, диастолическая дисфункция ЛЖ была более выражена среди пациентов с потерей автономности, снижением инструментальной активности и деменцией.

Предикторы 3-х летней смерти долгожителей

Предикторы смерти для сверхдолгожителей оценивались в двух исследованиях: ГЕНА (итальянский регистр, 1160 человек, из них 160 были в возрасте 100 лет и старше и сроком наблюдения 6 лет) и испанский регистр (48 человек, 36 месяцев наблюдения).

По данным испанского регистра, наличие ХСН и менее 75 баллов по шкале Бартел были независимыми факторами риска смерти [Formiga, F., 2010].

По данным ГЕНА, 5 баллов и более по шкале ADL снижали риск смерти на 58,4% ($p=0,03$). С другой стороны, чуть выше среднего ИМТ, больший показатель

динамометрии и меньший возраст участников исследования обладали протективными свойствами [Sevenini, E., 2014].

Таким образом, в целом оба исследования продемонстрировали, что у сверхдолгожителей с низкой автономностью прогноз по выживаемости хуже. В московском исследовании также пациенты с меньшей автономностью имели худший прогноз: снижение показателя инструментальной активности менее 12 повышало риск нежелательного исхода в 5 раз. Способность проживать независимо, наоборот, снижала риск смерти на 26%. В то же время если человеку требовалась сиделка, то это ухудшало прогноз.

Снижение когнитивных функций и недостаточность питания также повышали риск нежелательных исходов. Если сверхдолгожитель испытывал трудности в пережёвывании пищи, то это повышало риск смерти в 2,6 раза. Всё это подтверждает, что нормальное сбалансированное питание в приемлемом для приёма пищи виде для данного конкретного пациента является необходимостью.

Исследование 2007 г. также продемонстрировало, что снижение когнитивных функций и наличие деменции негативно влияют на 5-летнюю выживаемость [Börjesson-Hanson A, 2007].

Из заболеваний было показано, что только анемия достоверно ухудшает прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что долгожителей 95 лет и старше характеризуются мульти-доменным проявлением старческой астении, что делает их зависимыми от посторонней помощи. При анализе 17 гериатрических синдромов, у каждого участника исследования в среднем определялась 9 (53%). Наиболее часто встречались сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), снижение базовой и инструментальной активности. Потенциально, часть этих синдромов обратима или корректируема, но при анализе частоты и эффективности использования вспомогательных средств, было обнаружено, что большая часть обследуемых не использует их или коррекция не достаточна. Потенциально, коррекция гериатрических синдромов может улучшить качество и продолжительность жизни у данной популяции.

При анализе встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска было обнаружено, что нарушение углеводного обмена не характерно для этой возрастной группы. Если подходить с точки зрения критериев диагностики дислипидемия встречалась достаточно часто, но значимых повышений уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности выявлено не было. Было выявлено не соответствие между анамнестическими данными по встречаемости сердечной недостаточности с сохраненной ФВ и данных проведенного лабораторного и инструментального обследования. Впервые было показано что диастолическая дисфункция ассоциирована с утратой автономности и наличием деменции.

При проведение ультразвукового исследования магистральный артерий атеросклеротическое поражение было обнаружено у всех участников исследования, но гемодинамически - значимые сужения были только у 3%.

Проведённое исследование подтвердило данные международных коллег о том, что с возрастом классические факторы риска утрачивают свое влияние на прогноз. Было показано, более высокое влияние гериатрического статуса на

продолжительность жизни. Впервые было описано, что данные объективного эхокардиографического исследования сердца и сосудов имеют влияние на прогноз жизни лиц 95 лет и старше.

В настоящее время у нас нет достаточных данных, чтобы верифицировать процессы «нормального» старения с патологическими, и как результат у нас нет четкого понимания, что, когда и чем можно и нужно лечить при обнаружении. Однако, бесспорным является то, что своевременная диагностика и коррекция гериатрических синдромов способно улучшить качество и продолжительность жизни у лиц 95-лет и старше.

ВЫВОДЫ

1. Лица 95 лет и старше проживающие дома характеризуются мульти доменными проявлениями старческой астении и недостаточной коррекцией гериатрических синдромов. Полная зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни диагностирована у 29% обследуемых.
2. Установлена следующая распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертония – 78%, дислипидемия – 64,6% (ОХС >5,0 ммоль/л – 44%, ТГ >1,7 ммоль/л – 6%, снижение ЛПВП – 44%, ЛПНП >3,0 ммоль/л – 57,8%) и сахарный диабет – 4,6%.
3. Ортостатическая гипотония выявлена у 19%. Ортостатическая гипотония ассоциирована со статусом питания: отсутствие риска мальнутриции снижало шанс её наличия на 70% (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,09-0,8).
4. Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний характеризуется наличием ишемической болезни сердца – 51,2%, сердечной недостаточности – 31,7%, острым нарушением мозгового кровообращения – 20,7%, инфаркта миокарда – 19,5%, фибрилляции предсердий – 8,5% и периферического атеросклероза артерий нижних конечностей – 3,7%.
5. У 72,5% выявлено наличие хотя бы один эхо-кардиографический признак сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. У всех обследованных выявлено повышение NT-proBNP выше пороговых диагностических значений. У 37% обследованных без ранее установленного диагноза сердечной недостаточности с учётом этих эхо-кардиографических изменений и уровня NT-proBNP может быть диагностирована сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.
6. Установлена ассоциация гериатрического статуса с диастолической функцией левого желудочка: диастолическая дисфункция в большей степени выражена у пациентов с полной утратой автономности и деменцией.

7. Признаки атеросклероза сонной и бедренной артерии выявлены у всех обследованных, но только у 3% имелся гемодинамически значимый стеноз.
8. При трёхлетнем наблюдении риск смерти увеличивался при ежедневной потребности в посторонней помощи – в 8 раз, при снижении инструментальной активности – в 5,75 раз, при деменции – в 3,7 раза, при наличии анемии – в 3,1 раза, при снижении ДАД менее 75 мм рт. ст. – в 3 раза, при снижении фракции выброса левого желудочка менее 62% - в 7,8 раз, при увеличении конечно-диастолического размера правого желудочка более 2,9 см – в 4,89 раза.
9. Снижение риска смерти в течение 3-х лет ассоциировано с сохранением независимого проживания и отсутствием мальнутриции/риска мальнутриции.
10. Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска их развития не ассоциированы с гериатрическими синдромами и 3-летней выживаемостью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц старших возрастных групп, включая лиц 95 лет и старше, рекомендуется активно выявлять гериатрические синдромы и проводить их коррекцию с целью замедления прогрессирования синдрома старческой астении, улучшения качества жизни и снижения риска смерти. Для снижения риска смерти следует уделять особое внимание профилактике и коррекции мальнутриции и анемии.
2. При интерпретации результатов клинического измерения артериального давления рекомендуется учитывать, что диастолическое артериальное давление <75 мм рт. ст. повышает риск смерти у лиц 95 лет и старше. Выявление данного уровня диастолического артериального давления может рассматриваться в качестве дополнительного основания для пересмотра антигипертензивной терапии.
3. При проведении эхокардиографического исследования у лиц 95 лет и старше рекомендуется оценка фракции выброса левого желудочка и конечно-диастолического размера правого желудочка, и учитывать, что фракция выброса левого желудочка $<62\%$ и конечно-диастолический размер правого желудочка $>2,9$ см позволяют выделить пациентов с высоким риском смерти в течение трёх лет.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Учитывая широкое распространение структурно-функциональных параметров, обнаруженных при проведении эхокардиографии, необходимы дальнейшие перспективные исследования для понимания, являются ли эти изменения адаптивными и патологичными. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения прогностического значения снижения фракции выброса менее 60%. С учетом распространённости изменений, характерных для диастолической дисфункции, необходимо проведение исследований с целью формирования профилактики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Столетие – не гарантия отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний, однако, учитывая, что влияние сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска на прогноз с возрастом ослабевает, необходимы дополнительные проспективные исследования для определения степени агрессивности лечения при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте.

Проспективное наблюдение, для оценки коррекции гериатрических синдромов на выживаемость и качество жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------|--|
| АГ | – артериальная гипертензия |
| АД | – артериальное давление |
| АСБ | – атеросклеротическая бляшка |
| АСК | – ацетилсалициловая кислота |
| ДАД | – диастолическое артериальное давление |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ЖКК | – желудочно-кишечное кровотечение |
| ИА | – индекс аугментации |
| ИБС | – ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | – инфаркт миокарда |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| КГО | – комплексная гериатрическая оценка |
| ЛЖ | – левый желудочек |
| ЛП | – левое предсердие |
| ЛПВП | – липопротеины высокой плотности |
| ЛПНП | – липопротеины низкой плотности |
| МЖП | – межжелудочковая перегородка |
| ОБА | – общая бедренная артерия |
| ОСА | – общая сонная артерия |
| ОХС | – общий холестерин |
| ОШ | – отношение шансов |
| РФ | – Российская Федерация |
| СА | – старческая астения |
| САД | – систолическое артериальное давление |
| СД | – сахарный диабет |
| СРПВ | – скорость распространения пульсовой волны |
| ССЗ | – сердечно-сосудистые заболевания |
| ТГ | – триглицериды |
| ТКИМ | – толщина комплекса интима-медиа |

| | |
|-----------|--|
| ФВ | – фракция выброса |
| ФП | – фибрилляция предсердий |
| ХНИЗ | – хронические неинфекционные заболевания |
| ХОБЛ | – хроническая обструктивная болезнь лёгких |
| ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНсФВ | – хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка |
| HbA1c | – гликированный гемоглобин |
| NT-proBNP | – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида |
| MCV | - Mean cell volume (средний объем эритроцитов) |
| RDW | Red Cell Distribution Width (относительная величина распространения эритроцитов по объему) |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск / Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. [и др.] // Сахарный диабет. - 2019. – Т. 22. - №. 1S1. - С. 1-144.
2. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 4s4, С. 1-27.
3. Ткачева О. Н. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» / Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. - 2020. – Т. 1. – С. 11-46.
4. Abou R. Effect of Aging on Left Atrial Compliance and Electromechanical Properties in Subjects Without Structural Heart Disease / Abou R., Leung M., Tonsbeek A. M. [et al.] // The American Journal of Cardiology. - 2017. – Т. 120. - №. 1. - С. 140-147.
5. Akamine D. Drug-nutrient interactions in elderly people / Akamine D., Filho M. K., Peres C. M. // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. - 2007. - Т.10. - №. 3. – С. 304-310.
6. Akisaka M. Study of Male Centenarians / Akisaka M. // Fukuoka Japan. Kyushu University Press. – 2000.
7. AlGhatrif M. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / AlGhatrif M., Strait J. B., Morrell C. H. [et al.] // Hypertension. - 2013. – Т. 62. - №. 5. – С. 934-941.
8. Andersen-Ranberg K. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians / Andersen-Ranberg K., Schroll M., Jeune B. // Journal of the American Geriatric Society. - 2001. – Т. 49. - №. 7. – С. 900-908.

9. Arai Y. Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Honshu, Japan: Part 2 Honshu, Japan / Arai Y., Sasaki T., Hirose N. // *Mechanism of Ageing and Development*. – 2017. - T. 165. -№. Pt B. – C. 80-85.
10. Arosio B. Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess / Arosio B., Ostan R., Mari D. [et al.] // *Mechanism of Ageing and Development*. – 2017. – T. 165. -№. Pt B. – C. 185-194.
11. Avolio A. P. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages / Avolio A. P., Kuznetsova T., Heyndrickx G. R. [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. -2018, - T. 1065. – C. 153-168.
12. Barbagallo M. Ipertensione arteriosa come fattore di rischio di disabilita nell'anziano / Barbagallo M., Dominguez L. J., Galioto A. [et al.] // *Giornale di Gerontologia*. - 2002. – T. 50. – C. 276–281.
13. Barter P. HDL: a recipe for longevity / Barter P. // *Atherosclerosis Supplement*. - 2004. – T. 5. №. 2. – C. 25-31.
14. Becker L. Predictability of a modified Mini- Nutritional-Assessment version on six-month and one-year mortality in hospitalized geriatric patients: a comparative analysis / Becker L., Volkert D., Christian Sieber C. [et al.] // *Scientific Report*. – 2019. – T. 9. - №. 1. – C. 9064.
15. Beckett N. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? / Beckett N., Nunes M., Bulpitt C. // *Cardiovascular Drugs Therapy*. - 2000. – T. 14. - №. 4. – C. 397-405.
16. Benjamin E. J. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association / Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E. [et al.] // *Circulation*. - 2017. – T. 135. - №. 10. – C. e146-e603.
17. Berry J. D. Lifetime risks of cardiovascular disease / Berry J. D., Dyer A., Cai X. [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 2012. - T. 366. - №. . – C. 321-329.

18. Bloom I. Influences on diet quality in older age: the importance of social factors / Bloom I., Edwards M., Jameson K. A. [et al.] // *Age and Ageing*. – 2017. – T. 46. - №. 2. – C. 277-283.
19. Borjesson-Hanson A. Five-year mortality in relation to dementia and cognitive function in 95-year-olds / Borjesson-Hanson A., Gustafson D., Skoog I // *Neurology*. - 2007. - T. 69. - №. 22. – C. 2069-2075.
20. Bouchard C. *Physical Activity and Health* / Bouchard C., Blair S., Haskell W. // *Human kinetics*. - 2007.
21. Boule L. A. Alcohol, aging, and innate immunity / Boule L. A., Kovacs E. J. // *Journal of Leukocyte Biology*. - 2017. – T. 102. - №. 1. – C. 41-55.
22. Boyd-Kirkup J. D. Epigenomics and the regulation of aging / Boyd-Kirkup J. D., Green C. D., Wu G. [et al.] // *Epigenomics*. - 2013. – T. 5. - №. 2. – C. 205-227.
23. Brandsma C. A. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? / Brandsma C. A., de Vries M., Costa R. [et al.] // *European Respiratory Review*. - 2017. – T. 26. - №. 146. – C. 170073.
24. Brooks W. H. Epigenetics and autoimmunity / Brooks W. H., Le Dantec C., Pers J. O. [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. - 2010. – T. 34. - №. 3. - C. J207-J219.
25. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? / Brownie S. // *International Journal of Nursing Practice*. - 2006. – T. 12. - №. 2. - C. 110-118.
26. Cameron J. D. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels / Cameron J. D., Jennings G. L., Dart A. M. // *Journal of Hypertension*. – 1995. – T. 13. - №. 12 Pt 2. - C. 1718-1723.
27. Carstensen L. L. Motivation for social contact across the life span: a theory of socioemotional selectivity / Carstensen L. L. // *Nebraska Symposium of Motivation*. - 1992. – T. 4.- C. 209-254.
28. Caruso C. Genetic Signatures of Centenarians: Implications for Achieving Successful Aging / Caruso C., Aiello A., Accardi G. [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2019. - T. 25. - №. 39. – C. 4133-4138.

29. Caswell H. Matrix Population Models / Caswell H. // Sinauer Associates Incorporated. - 2001.
30. Cereda E. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA[®] / Cereda E., Pedrolli C., Klersy C. [et al.] // Clinical Nutrition. - 2016. – T. 35. - №. 6. C. 1282-1290.
31. Cevenini E. GEHA Project Consortium. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing) / Cevenini E., Cotichini R., Stazi M. A. [et al.] // Age (Dordr). - 2014. – T. 36. - №. 2. – C. 949-966.
32. Checa-Caratachea M. A. Polimorfismos genéticos: importancia y aplicaciones / Checa-Caratachea M. A. // Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratory Mexico. – 2007. - T. 20. - №. 3. – C. 213–221.
33. Chen-Tournoux A. Use of tissue Doppler to distinguish discrete upper ventricular septal hypertrophy from obstructive hypertrophic cardiomyopathy / Chen-Tournoux A., Fifer M. A., Picard M. H., Hung J. //The American Journal of Cardiology. - 2008. – T. 101. - №. 10. – C. 1498-1503.
34. Chobanian A. V. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. [et al.] // Journal of the American Medical Association. - 2003. – T. 289. - №. 19. – C. 2560-2572.
35. Christensen K. Ageing populations: the challenges ahead / Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J. W. //Lancet. – 2009. -T. 374. - №. 9696. – C. 1196-1208.
36. Corrada M. M. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study / Corrada M. M., Brookmeyer R., Paganini-Hill A. [et al.] //Annals of Neurology. - 2010. – T. 67. - №. 1. – C. 114-121.

37. Cruz-Jentoft A. J. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J. [et al.] // *Age and Ageing*. - 2019. – T. 48. - №. 4. – C. 601.
38. D'Aquila P. Epigenetics and aging / D'Aquila P., Rose G., Bellizzi D., Passarino G // *Maturitas*. - 2013. – T.74. - №. 2. – C. 130-136.
39. Daskalopoulos E. P. AMPK in cardiac fibrosis and repair: Actions beyond metabolic regulation / Daskalopoulos E. P., Dufeys C., Bertrand L. [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2016. – T. 91. – C. 188-200.
40. Daskalopoulou C. Associations of smoking and alcohol consumption with healthy ageing: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / Daskalopoulou C., Stubbs B., Kralj C. [et al.] // *The British Medical Journal*. – 2018. – T. 8. - №. 4. – C. e019540.
41. Diaz T. Prevalence, clinical correlates, and prognosis of discrete upper septal thickening on echocardiography: the Framingham Heart Study / Diaz T., Pencina M. J., Benjamin E. J. [et al.] // *Echocardiography*. – 2009. – T. 26. - №. 3. – C. 247-253.
42. Doll R. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report / Doll R., Hill AB // *British Medical Journal*. - 1950. - T. 2. - №. 4682. – C. 739-748.
43. Drew L. M. Grandparents' psychological well-being after loss of contact with their grandchildren / Drew L. M., Silverstein M. // *Journal of Family Psychology*. - 2007. T. 21. - №. 3. – C. 372-379.
44. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. – T. 285. - №. 19. – C. 2486-2497.
45. Finch C. E. Longevity, Senescence, and the Genome / Finch C. E // *University of Chicago Press; Chicago*. - 1990. – C. 938.

46. Finch C. E. Update on slow aging and negligible senescence – a mini-review / Finch C. E. // *Gerontology*. - 2009. – T. 55. - №. 3. – C. 307-313.
47. Finlayson M. Activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) items were stable over time in a longitudinal study on aging / Finlayson M., Mallinson T., Barbosa V. M. // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2005. – T. 58. - №. 4. – C. 338-349.
48. Fletcher A. E. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community / Fletcher A. E., Breeze E., Shetty P. S. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2003. – T. 78. -№. 5. – C. 999-1010.
49. Formiga F. Predictors of 3-year mortality in subjects over 95 years of age. The NonaSantfeliu study / Formiga F., Ferrer A., Montero A. [et al.] // *The Journal Nutritional, Health and Aging*. - 2010.- T. 14. - №. 1. - C. 63-65.
50. Franklin N. C., Tate C. A. Lifestyle and Successful Aging: An Overview / Franklin N. C., Tate C. A. // *The American Journal of Lifestyle Medicine*. – 2009. – T. 3. - №. 1. – C. 6-11.
51. Franklin S. S. Hypertension in older people: part 2 / Franklin S. S. // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. - 2006. – T. 8. - №. 7. – C. 521-525.
52. Garrow J. S., Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness / Garrow J. S., Webster J. // *International Journal of Obesity*. – 1985. - T. 9. - №. 2. – C. 147-153.
53. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. – 2018. -T. 392. - №. 10159. – C. 1684-1735.
54. Gessert C. E., Elliott B. A., Haller I. V. Dying of old age: an examination of death certificates of Minnesota centenarians / Gessert C. E., Elliott B. A., Haller I. V. // *Journal of the American Geriatric Society*. – 2002. – T. 50. - №. 9. - C. 1561-1565.

55. Gondo Y. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity / Gondo Y., Hirose N., Arai Y. [et al.] // *Journal of Gerontology, series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. - 2006. – T. 61. - № 3; C. 305-310.
56. Govindaraju D. Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians / Govindaraju D., Atzmon G., Barzilai N. // *Applied and Translational Genomics*. - 2015. – T. 4. – C. 23-32.
57. Gramley F. Age-related atrial fibrosis / Gramley F., Lorenzen J., Knackstedt C. et al. // *Age (Dordr)*. - 2009. – T. 31. - №. 1. – C. 27-38.
58. Granic A. Nutrition in the Very Old / Granic A., Mendonca N., Hill T. R. [et al.] // *Nutrients*. - 2018. – T. 10. - №. 3. – C. 269.
59. Groenewegen K. A. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications / Groenewegen K. A., den Ruijter H. M., Pasterkamp G. [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. - 2016. – T. 23. - №. 3. – C. 264-274.
60. Hardman S. E. The effects of age and muscle contraction on AMPK activity and heterotrimer composition / Hardman S. E., Hall D. E., Cabrera A. J. [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2014. – T. 55. – C. 120-128.
61. Hausman D. B. Nutrition in centenarians / Hausman D. B., Fischer J. G., Johnson M. A // *Maturitas*. - 2011. - T. 68. - №. 3. – C. 203-209.
62. Hermida N. HMGCoA reductase inhibition reverses myocardial fibrosis and diastolic dysfunction through AMP-activated protein kinase activation in a mouse model of metabolic syndrome / Hermida N., Markl A., Hamelet J. [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2013. – T. 99. - № 1. – C. 44-54.
63. Herskind A. M. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900 / Herskind A. M., McGue M., Holm N. V. [et al.] // *Human Genetics*. – 1996. – T. 97. - №.3. – C. 319-323.
64. Herzog H. The Impact of Pets on Human Health and Psychological Well-Being: Fact, Fiction, or Hypothesis? / Herzog H. // *Current Directions in Psychological Science*. - 2011. – T. 20. - № 4. – C. 236-239.

65. Hill T. R., Aspray T. J., Francis R. M. Vitamin D and bone health outcomes in older age / Hill T. R., Aspray T. J., Francis R. M. // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2013. – T. 72. - №. 4. – C. 372-380.
66. Hoit B. D. Left atrial size and function: role in prognosis / Hoit B. D. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. – T. 63. - №. 6; - C. 493-505.
67. Hughes C. F. Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate / Hughes C. F., Ward M., Hoey L., McNulty H // *Annals of Clinical Biochemistry*. - 2013. - T. 50. - №. Pt 4. – C. 315-329.
68. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline //Washington (DC): National Academies Press (US). - 1998.
69. Jakovljevic D. G. Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights / Jakovljevic D. G. // *Experimental Gerontology*. - 2018. – T. 109. – C. 67-74.
70. Jani B. Ageing and vascular ageing / Jani B., Rajkumar C. // *Postgraduate Medical Journal*. – 2006. – T. 82. - № 968, C. 357-362.
71. Jiang S. AMPK orchestrates an elaborate cascade protecting tissue from fibrosis and aging / Jiang S., Li T., Yang Z. [et al] // *Ageing Research Review*. – 2017. – T. 38. - C. 18-27.
72. Jones O. R. Senescence is not inevitable / Jones O. R., Vaupel J. W. // *Biogerontology*. – 2017. – T. 18. - №.6. – C. 965-971.
73. Jopp D. S. Physical, cognitive, social and mental health in near-centenarians and centenarians living in New York City: findings from the Fordham Centenarian Study / Jopp D. S., Park M. K., Lehrfeld J., Paggi M. E. // *BMC Geriatrics*. – 2016. - T. 16. – C. 1.
74. Kaku K. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography / Kaku K., Takeuchi M., Tsang W.

- et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2014. – T. 27. - №. 1. – C. 55-64.
75. Karasik D. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures / Karasik D., Demissie S., Cupples L. A., Kiel D. P. // Journal of Gerontology, series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2005. – T. 60. - №. 5. – C. 574-587.
76. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Journal of International society of nephrology. – 2013. – T. 3 - №. 1.
77. Kong P. The pathogenesis of cardiac fibrosis / Kong P., Christia P., Frangogiannis N. G. // Cellular and Molecular Life Science. – 2014. - T. 71. - №. 4. – C. 549-574.
78. Kuznetsova T. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / Kuznetsova T., Herbots L., Lopez B. [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2009. – T. 2. - №. 2. – C. 105-112.
79. Kuznetsova T. Left ventricular strain and strain rate in a general population / Kuznetsova T., Herbots L., Richart T. [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – T. 29. - №. 16. – C. 2014-2023.
80. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, [et al.] // [published correction appears in Annals of Internal Medicine. – 2011. - T. 20. -№. 155(6). – C. 408]. Annals of Internal Medicine. 2009. – T. 150. - №. 9. – C. 604-612
81. Ligon M. Validation of the Attitude-Older Adult and Aging-Visual Analogue Scales (At-O-A) / Ligon M., Ehlman K., Moriello G. [et al.] // Educational Gerontology. – 2014. – T. 40. - №. 8. – C. 572-583.
82. Lloyd-Jones D. M. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age / Lloyd-Jones D. M., Leip E. P., Larson M. G. [et al.] // Circulation. – 2006. – T. 113. - №. 6. -C. 791-798.
83. Loffredo F. S. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy / Loffredo F. S., Steinhauser M. L., Jay S. M. [et al.] // Cell. - 2013. – T. 153. - №. 4. – C. 828-839.

84. Lohman M. Sex differences in the construct overlap of frailty and depression: evidence from the Health and Retirement Study / Lohman M., Dumenci L., Mezuk B. // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2014. - T. 62. - №. 3. - C. 500-505.
85. Luo Y. Loneliness and mortality among older adults in China / Luo Y., Waite L. J. // *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. - 2014. - T. 69. - № 4. - C. 633-645.
86. Luy M. Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy / Luy M., Gast K. // *Gerontology*. - 2014.- T. 60. -№. 2. - C. 143-153.
87. Mahoney F. I. Functional Evaluation: The Barthel Index / Mahoney F. I., Barthel D. W. // *Maryland State Medical Journal*. - 1965. - T. 14. - C. 61-65.
88. Margrett J. A. Affect and loneliness among centenarians and the oldest old: the role of individual and social resources / Margrett J. A., Daugherty K., Martin P. [et al.] // *Aging and Mental Health*. - 2011. - T. 15. - №. 3. - C. 385-396.
89. Martin P. Cardiovascular health and cognitive functioning among centenarians: a comparison between the Tokyo and Georgia centenarian studies / Martin P., Gondo Y., Arai Y. [et al.] // *International Psychogeriatrics*. - 2019. - T. 31. - №. 4. - C. 455-465.
90. Martin P., Hagberg B., Poon L. W. Predictors of loneliness in centenarians: a parallel study / Martin P., Hagberg B., Poon L. W. // *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. - 1997. - T. 12. - №. 3. - C. 203-224.
91. Masoli J. A. H. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all-cause mortality / Masoli J. A. H., Delgado J., Pilling L. [et al.] // *Age and Ageing*. - 2020. - T. 49. - №. 5. - C. 807-813.
92. McCullough P. A. Interpreting the Wide Range of NT-proBNP Concentrations in Clinical Decision Making / McCullough P. A., Kluger A. Y. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2018. - T. 71. - №. 11. - C. 1201-1203.

93. McKie P. M. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure / McKie P. M., Burnett J. C. Jr. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2016. - T. 68. - №. 22. – C. 2437-2439.
94. McManus D. D. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community / McManus D. D., Xanthakis V., Sullivan L. M. [et al.] // *Circulation*. – 2010. – T. 121. - №. 5. - C. 667-674.
95. Meel R. Effects of age on left atrial volume and strain parameters using echocardiography in a normal black population / Meel R., Khandheria B. K., Peters F. et al // *Echo Research and Practice*. - 2016. – T. 3. - №. 4. – C. 115-123.
96. Mendonca N. Prevalence and determinants of low protein intake in very old adults: insights from the Newcastle 85+ Study / Mendonca N., Granic A., Mathers J. C. [et al.] // *European Journal of Nutrition*. - 2018. – T. 57. - №. 8. – C. 2713-2722.
97. Misaka T. Senescence marker protein 30 inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction / Misaka T., Suzuki S., Miyata M. [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2013. – T. 439. - №. 1. – C. 142-147.
98. Mitchell G. F. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study / Mitchell G. F., Parise H., Benjamin E. J. [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – T. 43. - №. 6. – C. 1239-1245.
99. Montesanto A. Demographic, genetic and phenotypic characteristics of centenarians in Italy: Focus on gender differences / Montesanto A., De Rango F., Pirazzini C. [et al.] // *Mechanism of Ageing and Development*. – 2017. – T. 165. - №. Pt B. – C. 68-74.
100. Motta M. IMUSCE. Cognitive and functional status in the extreme longevity / Motta M., Ferlito L., Magnolfi S. U. [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2008. – T. 46. - №. 2. – C. 245-252.
101. Motta L. For the participant in the multicentric study on centenarians, 1998. Update on Italian Centenarians Italian: Multicentric Study on Centenarians. In: Barbagallo M., Licata G., Sowers J.R. (Eds.) / Motta L., Rapisarda R., Sangiorgi G. [et al.] //

- Recent Advances in Geriatrics. Plenum Press, New York and London. – C. 273–278.
102. Mukamal K. J. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults / Mukamal K. J., Kuller L. H., Fitzpatrick A. L. [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2003. - T. 289. – №. 11. – C. 1405-1413.
 103. Munzel T. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series / Munzel T., Camici G. G., Maack C. et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2017. – T. 70. - №. 2. – C. 212-229.
 104. Murtha L. A. The Processes and Mechanisms of Cardiac and Pulmonary Fibrosis / Murtha L. A., Schuliga M. J., Mabotuwana N. S. [et al.] // Frontiers in Physiology. - 2017. – T. 8. – C. 777.
 105. Nyunoya T. Cigarette smoke induces cellular senescence / Nyunoya T., Monick M. M., Klingelutz A. [et al.] // American Journal of the Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2006. – T. 35. - №. 6. – C. 681-688.
 106. Olson K. A. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts / Olson K. A., Beatty A. L., Heidecker B. [et al.] // European Heart Journal. - 2015. - T. 36. - №. 48. – C. 3426-3434.
 107. O'Neill D. Twenty-Five-Year Alcohol Consumption Trajectories and Their Association With Arterial Aging: A Prospective Cohort Study / O'Neill D., Britton A., Brunner E. J., Bell S // Journal of the American Heart Association. – 2017. - T. 6. - №. 2. – C. e005288.
 108. Pangman V. C. An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the standardized mini-mental state examination: implications for clinical practice / Pangman V. C., Sloan J., Guse L // Applied Nursing Research. – 2000. – T. 13. - №. 4. -C. 209-213.
 109. Pearson A. C. The evolution of basal septal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy / Pearson A. C. // Echocardiography. – 2017. – T. 34. - №. 7. – C. 1062-1072.

110. Pegorari M. S. Factors associated with the frailty syndrome in elderly individuals living in the urban area / Pegorari M. S., Tavares D. M. // *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. – 2014. – T. 22. - №. 5. - C. 874-882.
111. Perls T. Dementia-free centenarians / Perls T. // *Experimental Gerontology*. - 2004. – T. 39. - №. 11-12. – C. 1587-1593.
112. Perls T. Survival of parents and siblings of supercentenarians / Perls T., Kohler I. V., Andersen S. [et al.] // *Journal of Gerontology series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2007. – T. 62. - №. 9. – C. 1028-1034.
113. Perls T. Understanding the determinants of exceptional longevity / Perls T., Terry D. // *Annals of Internal Medicine*. – 2003. – T. 139. -№. 5 Pt 2. – C. 445-449.
114. Pieske B. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / Pieske B., Tschope C., de Boer R. A. [et al.] // *European Heart Journal* – 2019. – T. 40. - №. 40. – C. 3297-3317.
115. Poggioli T. Circulating Growth Differentiation Factor 11/8 Levels Decline With Age / Poggioli T., Vujic A., Yang P. [et al.] // *Circulation Research*. - 2016. – T. 118. - №. 1. – C. 29-37.
116. Poon L. W. Understanding dementia prevalence among centenarians / Poon L. W., Woodard J. L., Stephen Miller L. [et al.] // *Journal of Gerontology, series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2012. – T. 67. - №. 4. – C. 358-365.
117. Poulain M. Centenarians' Marital History and Living Arrangements: Pathways to Extreme Longevity / Poulain M., Herm A. // *Journal of Gerontology, series B Psychological Sciences and Social Sciences*. - 2016. – T. 71. - №. 4. – C. 724-733.
118. Pruchno R. A. A two-factor model of successful aging / Pruchno R. A., Wilson-Genderson M., Cartwright F. // *Journal of Gerontology, series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. – 2010. – T. 65. - №. 6. – C. 671-679.
119. Rasmussen S. H., Andersen-Ranberg K. Health in centenarians. In: Pacana NA (Ed.) / Rasmussen S. H., Andersen-Ranberg K. // *Encyclopedia of geropsychology*. – 2016. - C. 1005–1018. Singapore: Springer.

120. Ravaglia G. Prevalence and severity of dementia among northern Italian centenarians / Ravaglia G., Forti P., De Ronchi D. [et al.] // *Neurology*. – 1999. – T. 53. – №. 2. – C. 416-418.
121. Ravaglia G. Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment / Ravaglia G., Forti P., Maioli F. [et al.] // *Mechanism of Ageing and Development*. – 2000. - T. 121. - №. 1-3. -C. 251-261.
122. Richmond R. L. Physical, mental, and cognitive function in a convenience sample of centenarians in Australia / Richmond R. L., Law J., Kay-Lambkin F. // *Journal of the American Geriatric Society*. - 2011. - T. 59. - №. 6. - C. 1080-1086.
123. Robine J. M. Worldwide demography of centenarians / Robine J. M., Cubaynes S. // *Mechanism of Ageing and Development*. – 2017. – T. 165. - № Pt B. - C 59-67.
124. Robine J. M. Les centenaires français et leur état de santé fonctionnel [French centenarians and their functional health status] / Robine J. M., Romieu I., Allard M. // *Presse Medicale*. - 2003. – T. 32. - №. 8. – C. 360-364. French.
125. Rong C. A Comparative Study on the Health Status and Behavioral Lifestyle of Centenarians and Non-centenarians in Zhejiang Province, China-A Cross-Sectional Study / Rong C., Shen S. H., Xiao L. W. [et al.] // *Front Public Health*. - 2019. – T. 7. – C. 344.
126. Ruiz J. R. Are centenarians genetically predisposed to lower disease risk? / Ruiz J. R., Fiuza-Luces C., Buxens A. [et al.] // *Age (Dordr)*. – 2012. – T. 34. - №. 5. – C. 1269-1283.
127. Sainsbury A. Reliability of the Barthel Index when used with older people / Sainsbury A., Seebass G., Bansal A., Young J. B. // *Age and Ageing*. – 2005. – T. 34. - №. 3. – C. 228-232.
128. Salminen A. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network / Salminen A., Kaarniranta K. // *Ageing Research Reviews*. – 2012. - T. 11. -№. 2. – C. 230-241.
129. Samuelsson S. M. The Swedish Centenarian Study: a multidisciplinary study of five consecutive cohorts at the age of 100 / Samuelsson S. M., Alfredson B. B., Hagberg

- B. [et al.] // *International Journal of Aging and Human Development*. – 1997. – T. 45. - №. 3. – C. 223-253.
130. Sanchez-Garcia S. Frailty among community-dwelling elderly Mexican people: prevalence and association with sociodemographic characteristics, health state and the use of health services / Sanchez-Garcia S., Sanchez-Arenas R., Garcia-Pena C. [et al.] // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2014. – T. 14. - №. 2. – C. 395-402.
131. Sanders D. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist / Sanders D., Dudley M., Groban L // *Anesthesiology Clinics*. – 2009. - T. 27. - №. 3. – C. 497-517.
132. Scherder E. J. Visual analogue scales for pain assessment in Alzheimer's disease / Scherder E. J., Bouma A // *Gerontology*. - 2000. – T. 46. - №. 1. – C. 47-53.
133. Sebastiani P. Genetic signatures of exceptional longevity in humans / Sebastiani P., Solovieff N., Dewan A. T. [et al.] // *PLoS On*. – 2012. – T. 7. - №. 1. – C. e29848.
134. Selim A. J. Comprehensive health status assessment of centenarians: results from the 1999 large health survey of veteran enrollees / Selim A. J., Fincke G., Berlowitz D. R. [et al.] // *Journal of Gerontology, series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2005. – T. 60. -№. 4. – C. 515-519.
135. Sheik J. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version / Sheik J., Yesavage J. // *Clinical Gerontology*. – 1986. – T. 5. – C. 165-172.
136. Silver M. H. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study / Silver M. H., Jilinskaia E., Perls T. T. // *Journal of Gerontology, series B: Psychological Science and Social Sciences*. - 2001. – T. 56. - №. 3. – C. 134-140.
137. Smith S. C. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy / Smith S. C., Zhang X., Zhang X. [et al.] // *Circulation Research*. – 2015. – T. 117. - №. 11. – C. 926-932.

138. Strandberg A. Y. Alcohol consumption in midlife and old age and risk of frailty: Alcohol paradox in a 30-year follow-up study / Strandberg A. Y., Trygg T., Pitkala K. H., Strandberg T. E. // *Age and Ageing*. – 2018. - T. 47. - №. 2. – C. 248-254.
139. Sumiya C. Vitamin D deficiency and lifestyle factors in the oldest old / Sumiya C., Arai Y., Takayama M. [et al.] // *Journal of the American Geriatric Society*. - 2010. – T. 58. - №. 11. – C. 2242-2244.
140. Sun J. P.. Effect of age and gender on left ventricular rotation and twist in a large group of normal adults – a multicenter study / Sun J. P., Lam Y. Y., Wu C. Q. [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – T. 167. - №. 5. – C. 2215-2221.
141. Supiano M. A. Pulse wave velocity and central aortic pressure in systolic blood pressure intervention trial participants / Supiano M. A., Lovato L., Ambrosius W. T. [et al.] // *PLoS One*. – 2018. - T. 13. - №. 9. – C. e0203305.
142. Suzuki M. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity / Suzuki M., Wilcox B. J., Wilcox C. D. // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. - 2001. – T. 10. - №. 2. – C. 165-171.
143. Szewieczek J. Mildly elevated blood pressure is a marker for better health status in Polish centenarians / Szewieczek J., Dulawa J., Francuz T. [et al.] // *Age (Dordr)*. - 2015. – T. 37. - №. 1. – C. 9738.
144. Tafaro L. Smoking and longevity: an incompatible binomial? / Tafaro L., Cicconetti P., Tedeschi G. [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics Supplementary*. – 2004. – T. 9. – C. 425-430.
145. Tetz G., Tetz V. Tetz's theory and law of longevity / Tetz G., Tetz V. // *Theory Bioscience*. - 2018. – T. 137. - №. 2. – C. 145-154.
146. Tkacheva O. N. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow / Tkacheva O. N., Runikhina N. K., Ostapenko V. S. [et al.] // *Clinical Intervention in Aging*. - 2018. – T. 13. – C. 251-259.
147. Topiwala A. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study / Topiwala A., Allan C. L., Valkanova V. [et al.] // *The British Medical Journal*. – 2017. – T. 357 - C. j2353.

148. Upadhyia B. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem / Upadhyia B., Taffet G. E., Cheng C. P., Kitzman D. W. // *Journal of Molecular and Cell Cardiology*. – T. 2015. - №. 83. – C. 73-87.
149. Vasan R. S. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study / Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S. [et al.] // *The Journal of the American Medical Association*. – 2002. – T. 287. - №. 8. – C. 1003-1010.
150. Vaughan L., Corbin A. L., Goveas J. S. Depression and frailty in later life: a systematic review / Vaughan L., Corbin A. L., Goveas J. S. // *Clinical Interventions in Aging*. - 2015. – T. 10. – C. 1947-1958.
151. Vaupel J. W. The case for negative senescence / Vaupel J. W., Baudisch A., Dolling M. [et al.] // *Theoretical Population Biology* - 2004. - T. 65. - №. 4. – C. 339-351.
152. Vaupel J. W. Biodemographic trajectories of longevity / Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K. et al. // *Science*. – 1998. - T. 280. - №. 5365. – C. 855-860.
153. Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients / Vellas B., Guigoz Y., Garry P. J. [et al.] // *Nutrition*. 1999. - T. 15. - №. 2. – C. 116-122.
154. Wang B. Association between family functioning and cognitive impairment among Chinese nonagenarians/centenarians / Wang B., He P., Dong B. // *Geriatrics and Gerontology International*. - 2015. – T. 15. - №. 9. – C. 1135-1142.
155. Weverling-Rijnsburger A. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old / Weverling-Rijnsburger A. W., Blauw G. J., Lagaay A. M. [et al.] // *Lancet*. - 1997. - T. 350. - №. 9085. – C. 1119-1123.
156. Winter J. E. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis / Winter J. E., MacInnis R. J., Wattanapenpaiboon N., Nowson C. A // *The American Journal of Clinical Nutrition*. - 2014. – T. 99. - №. 4. – C. 875-890.
157. Woods N. F. Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study / Woods N. F., LaCroix A. Z., Gray S. L. [et al.] // *Journal of the American Geriatric Society*. – 2005. – T. 53. - №. 8. – C. 1321-1330.

158. Yang M. Interrelationship between Alzheimer's disease and cardiac dysfunction: the brain-heart continuum? / Yang M., Li C., Zhang Y., Ren J. // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* (Shanghai). - 2020. - T. 52. - №.1. – C. 1-8.
159. Yin G. S. Oxford Vascular Study. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study / Yin G. S., Howard D. P., Paul N. L. [et al.] // *Circulation*. - 2014. – T. 130. - №. 15. – C. 1236-1244.
160. Zanjari N. Successful aging as a multidimensional concept: An integrative review / Zanjari N., Sharifian Sani M., Chavoshi M. H. [et al.] // *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*. - 2017; T. 31. - C 100.
161. Zeng Y. Demographics, phenotypic health characteristics and genetic analysis of centenarians in China / Zeng Y., Feng Q., Gu D., Vaupel J. W. // *Mechanism of Ageing and Development*. – 2017. – T. 165 (Pt B). – C. 86-97.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) – ADL

| | |
|--|--|
| Приём пищи | <p>10 – не нуждается в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами;</p> <p>5 – частично нуждается в помощи, например, при разрезании пищи;</p> <p>0 – полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)</p> |
| Личная гигиена (умывание, чистка зубов, бритьё, причёсывание) | <p>5 – не нуждается в помощи;</p> <p>0 – нуждается в помощи</p> |
| Одевание | <p>10 – не нуждается в посторонней помощи;</p> <p>5 – частично нуждается в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т.д.;</p> <p>0 – полностью нуждается в посторонней помощи</p> |
| Приём ванны | <p>5 – принимает ванну без посторонней помощи;</p> <p>0 – нуждается в посторонней помощи</p> |
| Посещение туалета: перемещение в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета | <p>10 – не нуждается в помощи;</p> <p>5 – частично нуждается в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и одевание брюк и т.д.);</p> <p>0 – нуждается в использовании судна, утки</p> |
| Контролирование мочеиспускания | <p>10 – полное контролирование;</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>5 – случайные инциденты (максимум 1 раз за 24 часа);</p> <p>0 – недержание</p> |
| Контролирование дефекации | <p>10 – полное контролирование;</p> <p>5 – случайные инциденты (не чаще одного в неделю);</p> <p>0 – недержание</p> |
| Перемещение с кровати на стул и обратно | <p>15 – не нуждается в помощи;</p> <p>10 – при вставании с постели требуется незначительная помощь или присмотр;</p> <p>5 – при вставании с постели требуется помощь, может самостоятельно сидеть в постели;</p> <p>0 – перемещение невозможно</p> |
| Подъём по лестнице | <p>10 – не нуждается в помощи;</p> <p>5 – нуждается в наблюдении или поддержке;</p> <p>0 – не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой</p> |
| Мобильность (перемещение в пределах дома и вне дома; могут использоваться вспомогательные средства) | <p>15 – не нуждается в помощи;</p> <p>10 – может ходить с посторонней помощью;</p> <p>5 – может передвигаться с помощью инвалидной коляски;</p> <p>0 – не способен</p> |
| Общий балл: | /100 |

Шкала повседневной инструментальной активности (IADL)

0 балла – без посторонней помощи; 2 балла – с частичной помощью; 1 балл – полностью не способен

| | |
|---|-----|
| 1. Можете ли вы пользоваться телефоном | /3 |
| 2. Можете ли вы добраться до мест, расположенных вне привычных дистанций ходьбы | /3 |
| 3. Можете ли вы ходить в магазин за едой | /3 |
| 4. Можете ли вы готовить себе пищу | /3 |
| 5. Можете ли вы выполнять работу по дому | /3 |
| 6. Можете ли вы выполнять мелкую «мужскую»/«женскую» работу по дому | /3 |
| 7. Можете ли вы стирать для себя | /3 |
| 8. Можете ли вы самостоятельно принимать лекарства | /3 |
| 9. Можете ли вы распоряжаться своими деньгами | /3 |
| Общий балл: | /27 |

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

| Параметр | Баллы |
|--|-------|
| 1. Ориентировка во времени (попросите пациента указать число, месяц, год, день недели, время года) | /5 |
| 2. Ориентировка в месте: попросите пациента сообщить, где он находится (страна, область, город, клиника, этаж) | /5 |
| 0. Немедленное воспроизведение: попросите пациента повторить: карандаш, дом, копейка | /3 |
| 0. Концентрация внимания и счёт: попросите пациента 5 раз последовательно вычесть 7 из 100 (или произнести слово «земля» наоборот) 100-7=93; 93-7=86; 86-7=79; 79-7=72; 72-7=65 | /5 |
| 0. Отсроченное воспроизведение: попросите больного вспомнить 3 предмета, названные при проверке немедленного воспроизведения: карандаш, дом, копейка | /3 |
| 6. Речь и выполнение действий: Показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?» | /2 |
| 7. Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но» | /1 |
| 8. Попросите больного выполнить последовательность из 3-х действий: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на пол» | /3 |
| 9. Напишите на листе бумаги «Закройте глаза», покажите пациенту и попросите его выполнить то, что он прочитал | /1 |
| 10. Попросите больного написать предложение (в предложении должно быть подлежащее и сказуемое, оно должно иметь смысл) | /1 |
| 11. Попросите больного скопировать рисунок | /1 |
| Общий балл | |

Гериатрическая шкала депрессии

| | | | |
|----|--|----|------------|
| 1 | В целом удовлетворены ли вы своей жизнью? | | НЕТ |
| 2 | Вы забросили большую часть своих занятий и интересов? | ДА | |
| 3 | Вы чувствуете, что ваша жизнь пуста? | ДА | |
| 4 | Вам часто становится скучно? | ДА | |
| 5 | У вас хорошее настроение большую часть времени? | | НЕТ |
| 6 | Вы опасаетесь, что с вами случится что-то плохое? | ДА | |
| 7 | Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени? | | НЕТ |
| 8 | Вы чувствуете себя беспомощным? | ДА | |
| 9 | Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым? | ДА | |
| 10 | Считаете ли вы, что ваша память хуже, чем у других? | ДА | |
| 11 | Считаете ли вы, что жить – это прекрасно? | | НЕТ |
| 12 | Чувствуете ли вы себя сейчас бесполезным? | ДА | |
| 13 | Чувствуете ли вы себя полным энергией и жизненной силой? | | НЕТ |
| 14 | Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время? | ДА | |
| 15 | Считаете ли вы, что окружающие вас люди живут более полноценной жизнью в сравнении с вами? | ДА | |
| | Общий балл: | | /15 |

1 балл зачисляется за ответ «нет» на вопросы 1, 5, 7, 11, 13 и за ответ «да» на вопросы 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15

Краткая шкала оценки питания (MNA)

| | | |
|----|--|---|
| А. | Снизилось ли за последние 3 месяца количество пищи, которое вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережёвывании и глотании? | 0 = серьёзное снижение количества съдаемой пищи; 1 = умеренное снижение количества съдаемой пищи; 2 = нет снижения количества съдаемой пищи |
| Б. | Потеря массы тела за последние 3 месяца | 1 = не знаю; 0 = потеря от 1 до 3 кг; 3 = нет потери массы тела |
| В. | Подвижность | 0 = прикован к кровати/стулу; 1 = способен вставать с кровати/стула, но не выходит из дома; 2 = выходит из дома |
| Г. | Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 месяца | 0 = да; 2 = нет |
| Д. | Психоневрологические проблемы | 0 = серьёзное нарушение памяти или депрессия; 1 = умеренное нарушение памяти; 2 = нет нейропсихологических проблем |
| Е. | Индекс массы тела | 0 = меньше 19; 1 = 19-21; 0 = 21-23; 3 = 23 и выше |
| Ж. | Живёт независимо (не в доме престарелых или больнице) | 0 = нет; 1 = да |
| З. | Принимает более трех лекарств в день | 0 = да; 1 = нет |
| И. | Пролежни и язвы кожи | 0 = да; 1 = нет |
| К. | Сколько раз в день пациент полноценно питается | 0 = 1 раз; 1 = 2 раза; 2 = 3 раза |
| Л. | Маркеры потребления белковой пищи: | 0 = если 0-1 ответ «да»; |

| | | |
|-------------|--|---|
| | 1 порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 г творога, 30 г сыра, $\frac{3}{4}$ стакана йогурта) в день (да/нет) | 0,5 = если 2 ответа «да»; 1 = если 3 ответа «да» |
| | 2 или более порции бобовых и яиц в неделю (1 порция = 200 г бобовых, 1 яйцо) (да/нет) | |
| | мясо, рыба или птица каждый день (да/нет) | |
| М. | Съедает 2 или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера) | 0 = нет; 1 = да |
| Н. | Сколько жидкости выпивает в день | 0 = меньше 3 стаканов; 0,5 = 3-5 стаканов; 1 = больше 5 стаканов |
| О. | Способ питания | 0 = неспособен есть без помощи; 1 = самостоятельно с небольшими трудностями; 2 = самостоятельно |
| П. | Самооценка состояния питания | 0 = оценивает себя как плохо питающегося; 1 = оценивает своё состояние питания неопределённо; 2 = оценивает себя как не имеющего проблем с питанием |
| Р. | Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста | 0 = не такое хорошее; 0,5 = не знает; 1 = такое же хорошее; 2 = лучше |
| С. | Окружность по середине плеча, см | 0 = менее 21; 0,5 = 21-22; 1 = 22 и больше |
| Т. | Окружность голени, см | 0 = меньше 31; 1 = 31 и больше |
| Общий балл: | | /30 |

Формальные значения нормы клинического анализа крови

| Параметр | Норма |
|-------------------------|--------------|
| Лейкоциты, $10^9/л$ | 4,0-9,0 |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 4,0-5,0 |
| Гемоглобин, г/л | |
| женщины | 120-140 |
| мужчины | 130-160 |
| Гематокрит, % | 40,0-48,0 |
| MCV, фл | 80,0-100,0 |
| RDW, % | 11,5-14,5 |
| Тромбоциты, $10^9/л$ | 180-320 |
| СОЭ, мм/ч | 0-20 |
| | |

Встречаемость ССЗ и их факторов риска у обследуемых с менее 5 (n=54) и 5 и более баллами (n=28) по шкале «Возраст не помеха»

| Фактор | Менее 5 баллов по шкале «Возраст не помеха» | 5 и более баллов по шкале «Возраст не помеха» | P |
|--|--|--|-----------------|
| Артериальная гипертония | 43 (79,6%) | 21 (75%) | >0,05 |
| Дислипидемия | 35 (79,5%) | 18 (90%) | >0,05 |
| Сахарный диабет | 3 (5,6%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Курение (анамнез) | 1 (1,9%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Употребление алкоголя | 4 (7,4%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Индекс массы тела >30 кг/м ² | 4 (7,4%) | 2 (7,4%) | >0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 31 (57,4%) | 11 (39,3%) | >0,05 |
| Периферический атеросклероз артерий нижних конечностей | 1 (1,9%) | 2 (7,1%) | >0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 12 (22,2%) | 5 (17,9%) | >0,05 |
| Инфаркт миокарда | 12 (22,6%) | 4 (14,3%) | >0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 5 (9,3%) | 2 (7,1%) | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 20 (37%) | 6 (21,4%) | >0,05 |
| Ортостатическая гипотония | 8 (20%) | 11 (61,6%) | <0,05 |

Встречаемость ССЗ и их факторов риска у обследуемых с (n=69) и без зависимости (n=13)

| Фактор | Нет зависимости | Есть зависимость | Р |
|--|------------------------|-------------------------|----------|
| Артериальная гипертония | 44 (73,3%) | 8 (88,9%) | >0,05 |
| Дислипидемия | 38 (82,6%) | 5 (83,3%) | >0,05 |
| Сахарный диабет | 2 (3,4%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Курение (анамнез) | 6 (10%) | 1 (11,1%) | >0,05 |
| Употребление алкоголя | 4 (6,7%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Индекс массы тела >30кг/м ² | 4 (6,8%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 29 (48,3%) | 5 (55,6%) | >0,05 |
| Периферический атеросклероз артерий нижних конечностей | 3 (5%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 13 (21,2%) | 2 (22,2%) | >0,05 |
| Инфаркт миокарда | 10 (16,9%) | 3 (33,3%) | >0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 6 (10,0%) | 1 (11,4%) | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 14 (23,3%) | 3 (33,3%) | >0,05 |
| Ортостатическая гипотензия | 16 (36,4%) | 1 (33,3%) | >0,05 |

Встречаемость ССЗ и их факторов риска у обследуемых с (n=54) и без депрессии
(n=21)

| Фактор | Нет депрессии | Депрессия | P |
|--|----------------------|------------------|----------|
| Артериальная гипертония | 15 (71,4%) | 43 (79,6%) | >0,05 |
| Дислипидемия | 17 (85%) | 33 (80,5%) | >0,05 |
| Сахарный диабет | 1 (4,8%) | 2 (3,8%) | >0,05 |
| Курение (анамнез) | 1 (4,8%) | 7 (13%) | >0,05 |
| Употребление алкоголя | 1 (4,8%) | 3 (5,6%) | >0,05 |
| Индекс массы тела >30кг/м ² | 1 (4,8%) | 5 (9,4%) | >0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 10 (47,6%) | 28 (51,9%) | >0,05 |
| Периферический атеросклероз артерий нижних конечностей | 0 (0%) | 3 (100%) | >0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 2 (9,5%) | 12 (22%) | >0,05 |
| Инфаркт миокарда | 6 (40%) | 9 (60%) | >0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 1 (4,8%) | 5 (9,3%) | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 11 (44,0%) | 14 (25,9%) | <0,05 |
| Ортостатическая гипотония | 4 (26,7%) | 14 (34,1%) | >0,05 |

Встречаемость ССЗ и их факторов риска у обследуемых с (n=50) и без
мальнутриции и риском мальнутриции (n=32)

| Фактор | Нет мальнутриции | Риск мальнутриции и мальнутриция | Р |
|---|-----------------------------|---|----------|
| Артериальная гипертония | 47 (73,4%) | 17 (77,3%) | >0,05 |
| Дислипидемия | 43 (81,1%) | 10 (83,3%) | >0,05 |
| Сахарный диабет | 2 (3,4%) | 1 (4,5%) | >0,05 |
| Курение (анамнез) | 6 (10%) | 3 (13,6%) | >0,05 |
| Употребление алкоголя | 4 (6,7%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Индекс массы тела >30 кг/м ² | 6 (10,2%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 31 (51,7%) | 11 (26,2%) | >0,05 |
| Периферический атеросклероз артерий нижних конечностей | 3 (5%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 12 (20%) | 5 (22,7%) | >0,05 |
| Инфаркт миокарда | 12 (20,3%) | 4 (18,2%) | >0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 1 (10%) | 1 (4,5%) | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 20 (33,3%) | 6 (27,3%) | >0,05 |
| Ортостатическая гипотензия | 15 (32,6%) | 4 (33,9%) | >0,05 |

Встречаемость ССЗ и их факторов риска у обследуемых с (n=28) и без деменции (n=29)

| Фактор | Деменции нет (n=20) | Деменция есть (n=40) | P |
|---|------------------------|-------------------------|-----------------|
| Артериальная гипертония | 22 (75,9%) | 19 (67,9%) | >0,05 |
| Дислипидемия | 17 (81%) | 20 (87%) | >0,05 |
| Сахарный диабет | 2 (6,9%) | 1 (3,7%) | >0,05 |
| Курение (анамнез) | 6 (20,7%) | 0 (0%) | <0,05 |
| Употребление алкоголя | 2 (66,7%) | 1 (33,7%) | >0,05 |
| Индекс массы тела >30 кг/м ² | 2 (6,9%) | 2 (7,1%) | >0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 15 (51,7%) | 11 (39,3%) | >0,05 |
| Периферический атеросклероз артерий нижних конечностей | 0 (0%) | 1 (3,6%) | >0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 5 (17,2%) | 4 (14,3%) | >0,05 |
| Инфаркт миокарда | 9 (31%) | 43 (10,7%) | >0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 1 (3,4%) | 1 (3,6%) | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 15 (51,7%) | 4 (14,3%) | <0,05 |
| Ортостатическая гипотензия | 5 (21,7%) | 7 (36,8%) | >0,05 |