

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

«На правах рукописи»

Исаев Руслан Ибрагимович

Оценка нейрогериатрического статуса у долгожителей

3.1.31. Геронтология и гериатрия

3.1.24. Неврология

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Ольга Николаевна Ткачева

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Николай Николаевич Яхно

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Частота деменции у долгожителей	13
1.2 Половые особенности развития деменции у долгожителей	16
1.3 Структура синдрома деменции у долгожителей	18
1.4 Депрессия у долгожителей	19
1.5 Ассоциации нейрогериатрических (деменции и депрессии) и других гериатрических синдромов у долгожителей	21
1.6 Методологические проблемы при оценке когнитивных функций у долгожителей.....	29
1.7 Факторы риска, ассоциированные с деменцией и депрессией	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Материал и дизайн исследования	40
2.2 Методы исследования	41
2.3 Анкетирование по специально разработанному опроснику	41
2.4 Объективное обследование	42
2.5 Методы оценки нервно-психического статуса.....	44
2.6 Комплексная гериатрическая оценка	46
2.7 Лабораторные исследования	49
2.8 Методы статистического анализа	50
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
3.1 Характеристика участников исследования.....	52
3.2 Анализ частоты, структуры, взаимосвязи и медикаментозной терапии нейрогериатрических синдромов (деменции, и депрессии).....	57
3.3 Анализ наличия и характера взаимосвязей между нейрогериатрическими и другими гериатрическими синдромами	61
3.4 Анализ диагностической значимости когнитивных тестов и апробация опросника для самооценки когнитивных функций.....	69
3.5 Определение факторов, независимо ассоциированных с нейрогериатрическими синдромами у долгожителей.....	71
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	91

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Организация объединенных наций (ООН) отмечает тенденцию к значительному постарению населения мира. По ее прогнозам, количество людей в возрасте 65 лет или старше увеличится с 9,3% в 2020 году до 16,0% в 2050 году [United Nations, 2020]. При этом исследователи большинства стран мира сходятся во мнении, что люди в возрасте 90 лет и старше являются самой быстрорастущей возрастной группой. При анализе данных Росстата отмечено, что такая же тенденция имеется и в РФ. За последнее десятилетие количество людей в возрасте 90 лет и старше увеличилось в 2,5 раза [Бюллетень, 2010, Бюллетень, 2020]. По классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лиц в возрасте 90 лет и старше принято называть долгожителями. Несмотря на значительный рост их количества, имеется немного данных о состоянии здоровья этой специфичной группы населения, в то время как исследование структуры заболеваний, гериатрического статуса и таких значимых нейрогериатрических синдромов (НГС) как деменция и депрессия у долгожителей имеет важное значение для клинической практики, организации медицинской помощи и ухода за лицами данной возрастной группы.

Гериатрический синдром (ГС) представляет собой многофакторное клиническое состояние, которое ухудшает качество жизни, функциональное состояние и увеличивает риск неблагоприятных исходов пожилых людей. С возрастом отмечается увеличение у пациентов пожилого возраста различных ГС и НГС, при этом большинство долгожителей теряют способность жить независимо и нуждаются в уходе в стационарных учреждениях социального обеспечения (СУСО); такое состояние обозначают термином «институализация». Частота, структура, взаимосвязь ГС и НГС среди институализированных долгожителей малоизучена систематически.

Деменция является одной из ведущих причин смертности, госпитализации и институализации [Гериатрия: национальное руководство, 2023, Hugo et al., 2014]. По оценкам ВОЗ, в 2019 году во всем мире насчитывалось 26,9 миллиона человек с легкой деменцией, 14,8 миллиона с умеренной деменцией и 13,4 миллиона с тяжелой деменцией [World Health Organization, 2021]. Для быстро растущего числа людей в возрасте 90 лет и выше, риск развития деменции представляется чрезвычайно высоким, особенно у лиц 100 лет и старше [Kawas, 2008, Brodaty et al., 2016, Arosio et al., 2017, Kawas et al., 2021]. Средняя выживаемость для пациентов с наступлением деменции после 90 лет составляет 1,46 лет для мужчин и 2,46 лет для женщин [Yang et al., 2013]. Одной из сложных клинических задач в практике врача-гериатра и невролога является диагностика деменции у долгожителей, что связано с рядом причин, среди которых особенно важная - недостаточная разработанность скрининговых опросников и возрастных нормативов для диагностических шкал, используемых у долгожителей. Шкалы, которые используются для диагностики когнитивных нарушений у пожилых лиц, не точны при использовании у долгожителей и могут давать ложные результаты [Arosio et al., 2017]. Поэтому разработка скрининговых опросников и валидация основных шкал, которые используются в российской практике для оценки когнитивных функций у долгожителей, является актуальной задачей. Отмечается, что распространенность депрессии у долгожителей выше, по сравнению с пожилыми людьми [Lee et al., 2020], что особенно характерно для институализированных долгожителей [Stek et al., 2006]. Ограниченность данных по частоте депрессии и применяемой терапии у институализированных долгожителей ставит задачи для исследований в данном направлении. В литературе крайне немного систематизированных данных о частоте и структуре НГС, их ассоциациях между собой и другими ГС у долгожителей, проживающих в СУСО.

Степень разработанности темы

Анализ данных литературы показывает, что в связи с увеличением продолжительности жизни в мире и, в частности в РФ, вопросы, связанные с оказанием помощи пациентам 90 лет и старше приобретают все большую актуальность. При этом по данным отечественной и зарубежной литературы среди долгожителей такие НГС как деменция и депрессия приобретают особую значимость, но недостаточно изучены. Во-первых, трудности связаны с недостаточностью данных по методологии диагностики когнитивных нарушений и отсутствием валидированных когнитивных шкал у российских долгожителей. Данные литературы показывают, что пороговые значения когнитивных шкал, которые используются в более молодом возрасте, могут быть не точны у долгожителей и приводят к неправильной диагностике деменции, что также усугубляется особенностями данной возрастной группы, связанными с возрастными когнитивными изменениями, высокой распространенностью сенсорных дефицитов и быстрой утомляемостью [Arosio, 2017 et al., Slavin et al., 2013, Brumback Peltz et al., 2011, Bullain et al., 2013]. В зарубежной литературе имеются данные о валидации часто используемой в российской клинической практике Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), при этом необходима валидация данной шкалы на национальной популяции долгожителей. Во-вторых, известно, что институализация и увеличение возраста сопряжены с увеличением частоты различных ГС [Ткачева и др., 2020]. При этом данных литературы о частоте и структуре ГС у долгожителей, находящихся в условиях СУСО крайне немного, а систематизированные данные о независимых факторах, ассоциированных с НГС, и ассоциациях деменции и депрессии с ГС у институализированных долгожителей в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования

Изучить нейрогериатрический статус, факторы риска развития деменции и депрессии и их взаимосвязь с гериатрическими синдромами у институализированных лиц в возрасте 90 лет и старше (долгожителей).

Задачи исследования

У лиц в возрасте 90 лет и старше (долгожителей), проживающих в стационарных учреждениях социального обеспечения:

1. Изучить частоту выявления нейрогериатрических синдромов и оценить медикаментозную терапию у пациентов с деменцией и депрессией.
2. Изучить наличие и характер взаимосвязей между деменцией, депрессией и гериатрическими синдромами.
3. Разработать скрининговый опросник для выявления деменции.
4. Валидировать Краткую шкалу оценки психического статуса и оценить ее специфичность и чувствительность в диагностике деменции.
5. Определить независимые факторы риска развития нейрогериатрических синдромов.

Научная новизна

Для институализированных людей 90 лет и старше (долгожителей):

впервые проведен анализ частоты выявления нейрогериатрических синдромов и оценка медикаментозной терапии у пациентов с деменцией и депрессией;

разработан опросник для диагностики возможной деменции, применение которого позволяет увеличить вероятность выявления деменции в 2,5 раза;

впервые валидирована Краткая шкала оценки психического статуса с определением пороговых значений для выявления синдрома деменции на российской популяции;

впервые определены независимые ассоциации различных гериатрических синдромов с деменцией (сенсорный дефицит, мальнутриция, старческая астения и недержание кала) и депрессией (хроническая боль, дефицит слуха и старческая астения);

на основании комплексного анализа различных демографических, антропометрических, социальных, клинических и лабораторных показателей впервые определены факторы, повышающие и снижающие вероятность наличия деменции и депрессии, что позволит выделить пациентов из группы риска по развитию нейрогериатрических синдромов.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам диссертационного исследования сформулированы выводы, имеющие значимость для диагностики и лечения одних из самых распространенных НГС у институализированных долгожителей.

Установлена высокая частота деменции и депрессии при их недостаточной диагностике и терапии у долгожителей, проживающих в СУСО.

Продemonстрирована прогностическая значимость разработанного нами опросника по самооценке когнитивных функций из 2 вопросов, что позволяет рекомендовать использовать их для скрининга синдрома деменции у долгожителей в РФ.

Проведена валидация КШОПС с пороговым значением суммы баллов ≤ 23 балла, что позволяет рекомендовать ее для диагностики синдрома деменции у долгожителей в РФ.

Продemonстрирована высокая частота ГС и определен комплекс факторов, независимо ассоциированных с деменцией и депрессией, что позволяет сделать вывод о важности проведения комплексной гериатрической оценки (КГО) у институализированных долгожителей. При ведении долгожителей с деменцией рекомендуется проводить оценку на наличие таких гериатрических синдромов как старческая астения (СА), сенсорный дефицит, мальнутриция, а при ведении долгожителей с депрессией оценку на наличие СА, хронического болевого синдрома и гипоакузии.

Установлено, что у институализированных долгожителей с деменцией практическую значимость имеют более низкие уровни гликированного гемоглобина и ЛПВП, которые ассоциированы с повышением вероятности деменции. Практическую ценность имеет более низкий уровень витамина D в крови у институализированных долгожителей, который ассоциирован с повышением риска развития депрессии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в проведении анализа литературы по теме нейрогериатрического статуса у институализированных долгожителей, изучении степени актуальности проблемы с определением цели, задач исследования, а также в разработке дизайна научно-исследовательского проекта. Автор принимал непосредственное участие в наборе пациентов 90 лет и старше в СУСО, обследовании долгожителей, создании базы данных, статистическом анализе, подготовке публикаций и докладов по теме работы, апробации результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 3.1.31. Геронтология и гериатрия и 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей 3.1.31 – Геронтология и гериатрия и 3.1.24 – Неврология, а именно пунктам 2, 3, 4, 6, 7 специальности «Геронтология и гериатрия» и пунктам 1, 9, 18, 20, 21 специальности «Неврология».

Положения, выносимые на защиту

У лиц в возрасте 90 лет и старше, проживающих в стационарных учреждениях социального обеспечения:

1. имеется высокая частота деменции и депрессии при их недостаточной медикаментозной терапии;
2. имеются ассоциации нейрогериатрических синдромов с другими гериатрическими синдромами следующего характера: сенсорный дефицит, мальнутриция, старческая астения и недержание кала независимо ассоциированы с наличием деменции; хроническая боль, гипоакузия и старческая астения независимо ассоциированы с наличием депрессии; наличие депрессии ассоциируется с повышением частоты развития деменции в 2,3 раза;
3. Краткая шкала оценки психического статуса обладает оптимальной диагностической значимостью при пороговом значении ≤ 23 балла для выявления синдрома деменции с чувствительностью 98% и специфичностью 92%;
4. установлены факторы, независимо ассоциированные с нейрогериатрическими синдромами: вероятность деменции повышается с

возрастом, при отсутствии высшего образования и наличии более низких уровней липопротеидов высокой плотности и гликированного гемоглобина в крови по сравнению с пациентами без деменции; вероятность депрессии повышается при снижении уровня витамина D в крови.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Работа выполнена на базе Российского геронтологического научно-клинического центра – обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (протокол № 210 от 30.08.2021 г.).

Материалы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих конференциях:

- «V Всероссийский конгресс геронтологов и гериатров с международным участием», 20.05.2021 г., Москва, Россия.
- «VI Всероссийский конгресс геронтологов и гериатров с международным участием», 19.05.2022 г., Москва, Россия.
- «XXVII Международной научно-практической конференции Пожилые. Качество жизни», 04.10.2022 г., Москва, Россия.
- «III международный конгресс Управление старением», 15.12.2023 г., Москва, Россия.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого Совета ОСП ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (17.09.2024, Москва, Россия).

Внедрение результатов

Результаты данной работы внедрены в клиническую практику отделения патронажной службы Российского геронтологического научно-клинический центра ОСП ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре болезней старения ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, 4 из которых опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России по специальностям 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки) и 3.1.24. Неврология (медицинские науки) для изложения основных научных результатов диссертации. 1 статья и 3 тезиса опубликованы в зарубежных журналах баз данных Web of Science и Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 205 источников, в том числе 19 отечественных. Работа иллюстрирована 5 рисунками и содержит 32 таблицы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Частота деменции у долгожителей

Когнитивные нарушения - субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [Яхно, 2006]. Увеличение распространенности когнитивных расстройств, особенно на стадии деменции, в обществе ассоциировано с повышением смертности, необходимости институализации, а также с неблагоприятными экономическими и социальными последствиями для больных, их семей и системы здравоохранения [Bassuk et al., 2000, DeKosky et al., 2012, Chen et al., 2014].

Деменция — нейropsychиатрический синдром, в структуре которого лежит приобретенное длительное (более 6 месяцев) клинически значимое когнитивное снижение в виде тяжелых когнитивных нарушений, обуславливающее социально-бытовую и профессиональную дезадаптацию и утрату привычного функционирования различной степени тяжести [Боголепова и соавт., 2021]. По данным World Alzheimer Report в 2021 г жили 55 миллионов человек с деменцией, при этом, по его прогнозам, это число достигнет 74,7 миллионов в 2030 году и 131,5 миллиона человек в 2050 году [Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015, Gauthier et al., 2021]. При этом деменция занимает седьмое место по причинам смертности во всем мире [Gauthier et al., 2021]. Ориентировочная стоимость лечения деменции в 2015 году во всем мире составила 818 миллиардов долларов и, как ожидается, вырастет до 2 триллионов долларов к 2030 году [Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015]. По данным The Global Burden of Disease за

период 2005-2015 гг. в связи с ростом численности и старением населения во всем мире общее число случаев смерти от болезни Альцгеймера (БА) и других деменций увеличилось почти на 40%. [Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015].

Распространенность деменции среди институализированных долгожителей еще выше [Yaffe et al., 2011]. Около 30% людей с деменцией проживает в домах престарелых [AIHW, 2012]. В исследовании C Croize Pourcelet и соавт. у 45,5% долгожителей были когнитивные нарушения, при этом у тех, кто живет в домах престарелых их частота составляла 69,2% [Croize-Pourcelet et al., 2022]. Распространенность деменции среди долгожителей представлена в широком диапазоне, составляя около 30% у девяностолетних [Kawas et al., 2021] и достигает 70% у столетних [Brodaty et al., 2016, Arosio et al., 2017, Kawas et al., 2021]. По данным Канадских исследователей еще в 1994 году долгожители представляли почти 40% людей с деменцией [Canadian study of health and aging, 1994]. При этом можно прогнозировать, что в ближайшие десятилетия абсолютный и относительный рост долгожителей увеличит долю деменции среди людей данной возрастной группы.

Известно, что заболеваемость деменцией удваивается каждые 5 лет после 65 лет, что было показано в метаанализе AF Jorm и соавт. [Jorm et al, 1998]. В мировой литературе имеются противоречивые данные о частоте развития деменции после 90 лет. В настоящее время можно обозначить 2 основные гипотезы по этому вопросу. По одной гипотезе, отмечающийся в пожилом и старческом возрасте рост деменции достигает плато у долгожителей [Perls, 2004, Andersen-Ranberg et al, 2001], а по другой гипотезе заболеваемость деменцией продолжает расти экспоненциально [Corrada et al., 2010]. В пользу гипотезы «плато» стоит отметить исследование SL Andersen и соавт., в котором участвовали не только долгожители, но и супердолгожители (люди 110 лет и старше). Было обнаружено, что чем выше возраст долгожителя, тем позже развивается деменция. В частности, по результатам исследования определено, что у людей, начиная с возраста 90 лет с каждым новым прожитым десятилетием, отсрочка начала когнитивных расстройств составляет 3 года, после чего к концу жизни происходит резкое

когнитивное ухудшение [Andersen et al., 2012]. Данную гипотезу также поддерживает более ранняя работа J. Fries, в которой автор делает вывод, что долгожительство, как правило, ассоциировано со снижением заболеваемости различными расстройствами в связи с отсрочкой хронической болезни с увеличением возраста, особенно через воздействие на образ жизни, физиологические и психологические факторы долгожителей. Такой феномен автор называет «компрессией заболеваемости» [Fries, 1980]. Другим феноменом, который может служить в поддержку гипотезы «плато» и к которому повышен интерес научного сообщества в последние годы, являются так называемые суперэйджеры. Этим термином определяются люди старше 80 лет с эпизодической памятью, аналогичной или превосходящей у людей 50–65 лет [Borelli et al., 2018]. Этот феномен объясняется устойчивостью к когнитивным нарушениям, которая определяется мозговым и когнитивным резервами. Мозговой резерв относится к количественным параметрам головного мозга, таким как большее количество нейронов, что дает устойчивость к формированию нейропатологии головного мозга. Когнитивный резерв представляет собой форму качественного резерва, основанного на опыте и воздействии с окружающей средой, развивающихся на протяжении всей жизни [Stern, 2009]. Данные аутопсии показали, что некоторые долгожители могут иметь нейропатологию, характерную для БА, не влияя на их когнитивные способности [Corrada et al., 2012].

При этом, несмотря на факты в пользу гипотезы «плато», за последнее десятилетие появляется все больше доказательств в пользу гипотезы «экспоненциального роста» заболеваемости деменцией долгожителей. Данная гипотеза в литературе основывается в первую очередь на результатах одной из самых первых крупных работ, посвященных долгожителям, которая была начата в США в 2003 и называется «Исследование 90+» (90+ Study). В нем участвовало более 1600 человек, в возрасте 90-108 лет, преимущественно женщины европеоидной расы (76%). [Corrada et al., 2010]. На основе этого исследования было показано, что заболеваемость деменцией у долгожителей носит экспоненциальный характер, удваиваясь каждые 5,5 лет [Corrada et al., 2010; Brumback-Peltz et al.,

2011], что сопоставимо с заболеваемостью деменцией в пожилом и старческом возрасте [Jorm et al., 1998]. По данным 90+ Study в возрастной группе от 90 до 94 лет заболеваемость составила 12,5%, у людей в возрасте от 95 до 99 лет 21,2%, а у столетних достигала 40,7%. Общая заболеваемость деменцией всех типов у долгожителей составила 18,2% в год [Corrada et al., 2010].

Исследований, ставивших задачи оценить частоту выявления и заболеваемость деменцией с увеличением возраста, у институализированных долгожителей в литературе нет, что с учетом специфики данной когорты исследуемых является актуальным для прогнозирования долгосрочных мероприятий по лечению, профилактике и уходу.

1.2 Половые особенности развития деменции у долгожителей

По данным исследователей проблем старения и возраст-ассоциированных заболеваний пол является одним из основных факторов, который необходимо учитывать в таких исследованиях [Arosio et al., 2017, Corrada et al., 2010]. При этом данный фактор становится особенно значимым у долгожителей, что важно, как для понимания особенностей клинической структуры заболеваемости когнитивными расстройствами, так и для изучения процессов старения. Во всем мире ожидаемая продолжительность женщин больше чем у мужчин [Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015] и долгожители — это в преобладающем большинстве женщины [Arosio et al., 2017, Corrada et al., 2010, Бюллетень, 2010, Бюллетень, 2020].

По данным 90+ Study заболеваемость деменцией по частоте была практически одинаковой у мужчин и женщин [Corrada et al., 2010]. При этом в некоторых исследованиях имеются и другие, противоречащие данные. В исследовании A Ruitenberg и соавт. у женщин-долгожителей отмечено более высокая заболеваемость альцгеймеровской деменцией и более низкая заболеваемость сосудистой деменцией по сравнению с мужчинами [Ruitenberg et al., 2001]. По данным 90+ Study несмотря на то, что заболеваемость деменцией

определена приблизительно одинаковой в обоих полах, были получены данные, что частота деменции у женщин выше чем у мужчин (45% против 28%) [Corrada et al., 2008], что авторы связывают с меньшей выживаемостью мужчин после установки диагноза деменции [Corrada et al., 2010]. Данные по половым особенностям частоты деменции у долгожителей сопоставимы с данными по аналогичным показателям в пожилом и старческом возрасте [Waring et al., 2005]. В Европейском союзе среди людей в возрасте 90 лет и старше частота деменции у женщин составляет 47%, а у мужчин 30% [Life expectancy and healthy life expectancy at birth, 2014]. В исследовании Z Young и соавт., в котором проведен анализ широкого круга исследований по данному вопросу, также пришли к выводу, что частота деменции меньше у мужчин, как в группе девяностолетних, так и у столетних [Yang et al., 2013]. У столетних исследуемых, у которых для оценки когнитивных функций использовался КШОПС, также было показано, что у мужчин-долгожителей снижение когнитивных показателей происходит медленнее, чем у женщин и отмечались более высокие баллы по данной шкале [Dai et al., 2013]. Таким образом, у женщин отмечается большая выживаемость, но более плохое качество жизни из-за увеличения частоты возникновения когнитивных расстройств, заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями и инвалидизации [Ostan et al., 2016].

Разница между полами в когнитивном статусе у долгожителей может быть связана с различными факторами, такими как образование, профессиональный уровень, социально-экономический статус, доступ к здравоохранению, питание или другими факторами риска деменции, которые могут быть распределены по-разному у мужчин и женщин [Corrada et al., 2010, Arosio et al., 2017]. Также имеет значение историческая эпоха, в которой родились долгожители и связанные с ней факторы [Satizabal et al., 2016], поэтому с учетом исторических и национально-культурных отличий России, набор и свойства факторов, ассоциированных с нейрогериатрическими расстройствами, может отличаться от тех, которые выявлены у долгожителей других стран и важно изучение специфики факторов российских долгожителей.

Исследований, в которых изучена частота выявления деменции в зависимости от пола у институализированных долгожителей в мировой литературе нет, что определяет актуальность изучения НГС в данной возрастной группе населения.

1.3 Структура синдрома деменции у долгожителей

Деменция является термином, охватывающим ряд типов когнитивных нарушений, которые включают БА, сосудистую деменцию, и другие расстройства, которые приводят к первичному или вторичному поражению головного мозга [American Psychiatric Association, 1994]. Наличие данных о распространенности причин когнитивных расстройств важно для организации здравоохранения, потому что симптомы, лечение и прогноз различаются в зависимости от этиологии [AGS Clinical Practice Committee, 2003].

Одной из наиболее частых причин деменции является БА [Яхно и др., 2010], что также характерно для долгожителей [Bullain et al., 2013]. Имеются спорные утверждения насчет частоты сосудистой патологии у долгожителей. SS Bullain и соавт. называют сосудистую патологию второй наиболее частой проблемой после БА у долгожителей [Bullain et al., 2013]. Есть гипотеза, что у долгожителей случаи деменции в основном вызваны сосудистой деменцией, это объясняется тем, что люди, склонные к развитию БА, умирают в более молодом возрасте [Arosio et al., 2017]. Пик заболеваемости БА приходится на 80–90 годы жизни. После 80 лет риск развития данного заболевания увеличивается в 3 раза [Яхно и др., 2010]. Почти 50% людей в возрасте старше 85 лет страдают БА [Arosio et al., 2017]. При этом данные аутопсии долгожителей убедительно показали, что эта цифра намного выше. Согласно отчету 2010 года о патологоанатомическом исследовании 104 долгожителей из группы 90+ Autopsy Study средний балл КШОПС при жизни исследуемых составил 18 из 30 баллов. Из всех участников 61% соответствовали критериям деменции, при этом наиболее частым клиническим диагнозом была БА

(85%), либо отдельно, либо в сочетании с другими расстройствами. Другие клинические диагнозы включали сосудистую деменцию (8%), лобно-височную деменцию (1,5%), деменцию с тельцами Леви (1,5%), а также было два случая, этиологию которых не смогли уточнить (3%) [Corrada et al., 2012]. По данным других исследований, в которых проводилось патологоанатомическое исследование, какая-либо сосудистая патология отмечалась у 70-90% исследуемых в возрасте 90 лет и старше, которым провели вскрытие [Nelson et al., 2011, Nelson et al., 2012]. При этом исследование BD James и соавт. показало, что у долгожителей (n=301; средний возраст=94,3 лет) чаще отмечается смешанная деменция, чем в более молодом возрасте (n=503; средний возраст=83,8 лет), особенно сочетание БА с инфарктом головного мозга [James et al., 2012].

Имеется крайне мало данных о структуре когнитивных расстройств у долгожителей, проживающих в СУСО, что с учетом клинической значимости требует проведения исследований в данном направлении.

1.4 Депрессия у долгожителей

Депрессия занимает одно из основных мест по распространенности в популяции среди всех психических расстройств. Годовая распространенность депрессии в популяции составляет 2-11% [Александровский и соавт., 2018]. Депрессия является одной из частых проблем со здоровьем у пожилых людей и приводит к снижению качества жизни и увеличению смертности от сопутствующих заболеваний. [National Institute of Mental Health, 2011]. По данным метаанализа, в который были включены в общей сложности 55 исследований с участием 59851 человек, общая распространенность депрессии составила 35,1% (95% ДИ 30,2-40,4%) [Cai et al., 2023].

Распространенность депрессии растет с возрастом [Förster et al., 2021, Lee et al., 2020], при этом по некоторым данным депрессивные симптомы среди долгожителей встречаются в 2 раза чаще, чем в более молодом возрасте [Blazer,

2000, Federal Interagency Forum on Aging-related Statistics, 2016]. Такая тенденция объясняется большей склонностью к функциональной зависимости и когнитивным нарушениям, более высокой долей женщин и более низким социально - экономическим статусом долгожителей [Blazer, 2000]. По данным литературы распространенность депрессии среди долгожителей составила 7,9-45,7% [Forsell et al., 1995, Spira et al., 2012, Stek et al., 2006, Blazer, 2000, Ji-Rong et al., 2010, Chen et al., 2017, Jerez-Roig et al., 2016]. Такая разница объясняется использованием в исследованиях различных диагностических шкал и диагностических протоколов, половым составом исследуемых и условиями пребывания пациентов. Так по данным Шведского эпидемиологического исследования, в котором участвовали 329 долгожителей, распространенность депрессии составляла 9,1% по МКБ-10, а по DSM-IV 7,9% [Forsell et al., 1995]. При анализе литературы чаще всего в большинстве исследований для диагностики депрессии используют Гериатрическую шкалу депрессии (ГШД) (GDS-15).

Известно, что у женщин депрессия встречается чаще, чем у мужчин, что также характерно для долгожителей. В поперечном исследовании в сообществе долгожителей среди китайцев был высокий уровень депрессии – 25,07%, при этом у женщин чаще, чем у мужчин [Ji-Rong et al., 2010]. По данным итальянского исследования, в котором участвовали долгожители, симптомы депрессии были у 37,5% мужчин и 48,5% женщин [Padua et al., 2018]. Некоторые авторы сообщили об отсутствии разницы проявления депрессивных симптомов между полами [Forsell et al., 1995].

В голландском проспективном исследовании среди 500 исследуемых старше 85 лет было определено, что институализация и низкая базовая функциональная активность являются предикторами депрессии [Stek et al., 2006]. Частота депрессии выше среди институализированных долгожителей. Уровень депрессивных симптомов составляет 5%-13% среди госпитализированных пациентов и достигает 45% среди жителей учреждений долгосрочного ухода [Jerez-Roig et al., 2016].

В литературе имеются исследования, посвященные изучению взаимосвязи между когнитивными нарушениями и депрессией у долгожителей. Y. Ji-Rong и

соавт. исследовали ассоциации между когнитивным статусом и депрессивными симптомами у долгожителей. Корреляция Пирсона не показала значимой разницы в показателях депрессии между пациентами с когнитивными нарушениями и без них ($r=0,045$, $p=0,236$) [Ji-Rong et al., 2010]. При этом в исследовании AP Spira и соавт., в котором участвовали 302 женщины в возрасте ≥ 85 лет (средний возраст 87 ± 2) было выявлено, что женщины с депрессивными симптомами имели более чем в 3 раза выше шансы выявления деменции (ОШ 3,11; 95% ДИ 1,11-8,77; $p = 0,032$), чем участницы без депрессивных симптомов [Spira et al., 2012].

Скрининг депрессии в стационарных социальных учреждениях является критически важным шагом в КГО [Blazer, 2000]. Отсутствие отечественных данных по частоте выявления депрессии у долгожителей в СУСО ставит это одной из задач данного диссертационного исследования.

1.5 Ассоциации нейрогериатрических (деменции и депрессии) и других гериатрических синдромов у долгожителей

С возрастом отмечается увеличение количества различных ГС, при этом систематизированно их частота и структура среди институализированных долгожителей малоизучены. КГО является основным диагностическим инструментом гериатра и представляет собой многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и выявление социальных проблем пожилого человека [Ткачева и др., 2020] и используется в гериатрической медицине с 1980-х годов [Rubenstein et al., 1984].

В исследовании BGY Veizi и соавт. были включены 235 участников ($93,2 \pm 2,7$ года) в возрасте 90 лет и старше, которые прошли КГО. Бремя ГС у долгожителей рассчитывалось путем суммирования каждого синдрома, который затем был стратифицирован в одну из двух групп на основе медианного значения: отсутствие или низкое бремя (<4) и высокое бремя (≥ 4). В результате 46% ($n = 107$)

участников имели высокое бремя ГС. Одними из наиболее частых ГС в данном исследовании были недержание мочи и кала (69%) и депрессия (43%) [Veizi et al., 2023]. Один из главных выводов работы С Croize-Pourcelet и соавт. заключался в том, что все исследуемые долгожители независимо от места проживания имели, по крайней мере, один ГС. При этом долгожители, которые проживали в домах престарелых имели более выраженные физические ограничения и когнитивные расстройства [Croize-Pourcelet et al., 2022].

С учетом актуальности проблемы деменции одним из важных вопросов является выявление потенциально модифицируемых факторов риска деменции, среди которых выделяется СА [Kojima, 2015]. СА является ключевым ГС, который характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости пожилого человека с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. При этом пациентов разделяют на прехрупких, хрупких и крепких [Ткачева и др., 2020]. Распространенность СА особенно высока среди жителей домов престарелых. По данным метаанализа с включением девяти исследований с участием 1373 пациентов домов престарелых распространенность СА варьировала от 19,0 до 75,6%. Объединенные оценки распространенности СА и преастении составили 52,3% (ДИ 95% 37,9–66,5%) (9 исследований, n = 1373) и 40,2% (ДИ 95% 28,9–52,1%) (7 исследований, n = 1163), соответственно [Kojima, 2015]. При этом СА достоверно ассоциирована с повышенным риском смертности, инвалидизации и снижением когнитивных функций в домах престарелых [Rockwood et al., 2007], поэтому ее диагностика и лечение являются важными клиническими задачами. Связь когнитивных расстройств с физической СА была изучена в американском исследовании с участием пожилых людей, проживающих в домах престарелых. Почти половина пожилых жителей (n = 571 139) были старше 85 лет и две трети составляли женщины. В пятерку основных диагнозов вошли деменция (41,8%), а также депрессия (37,2%), при этом почти 45% получали антидепрессанты. Более 37% пожилых исследуемых имели тяжелые когнитивные нарушения, а около 70%

пациентов с когнитивными нарушениями имели СА. При поступлении в дома престарелых пожилые пациенты с умеренными когнитивными нарушениями имели на 35% выше шансы (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,33–1,37) быть хрупкими, чем прехрупкими или крепкими. Пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями имели на 74% выше шансы (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,72–1,77) быть хрупкими, чем прехрупкими или крепкими. При этом связь между этими двумя состояниями оставалась положительной и постоянно увеличивалась с течением времени [Yuan et al., 2021]. Систематический обзор и метаанализ, посвященный изучению ассоциаций депрессии и СА показал значимые ассоциации между этими расстройствами [Soysal et al., 2017]. Результаты мультицентровых проспективных исследований AgeQualiDe (Needs, Health Service Use, Costs and Health-Related Quality of Life in a Large Sample of Oldest-Old Primary Care Patients (85+)) и AgeCoDe (German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients) при проведении многофакторного регрессионного анализа показали, что изначальное увеличение депрессивных симптомов было ассоциировано с последующим увеличением проявлений СА, тогда как изначальное увеличение проявлений СА не было связано с последующим увеличением симптомов депрессии [Hajek et al., 2021].

Одним из значимых предикторов институализации является нарушение способности сохранять функциональную активность, при этом в таких учреждениях отмечается тенденция к увеличению функциональной зависимости с возрастом, что особенно характерно для долгожителей [Serrano-Urrea et al., 2017]. По данным работы Study 90+ проблемы с самообслуживанием присутствовали у 71% исследуемых в возрастной группе 90-94 лет, у 89% в возрасте 95-99 лет и у 97% столетних. Авторы отметили, что инвалидизация была обусловлена когнитивными расстройствами, физическими нарушениями или их сочетанием [Brumback-Peltz et al., 2011]. Нарушения в таких видах базовой функциональной деятельности, как одевание и купание увеличиваются в возрасте старше 80 лет. Трудности с купанием обычно предшествуют затруднениям с одеванием или осуществлением личной гигиены [Jaul et al., 2017]. Имеются данные по доле

инвалидности в российских СУСО, при этом по долгожителям такие сведения ограничены. В геронтологических учреждениях преобладают инвалиды II группы, доля которых составляет 59–76 % [Шестаков и др., 2013]. При деменции пациент частично или полностью утрачивает свою независимость и самостоятельность и часто нуждается в постороннем уходе [Яхно и др., 2010]. Согласно W He и соавт. 73 процента людей старше 85 лет испытывают трудности с ходьбой, при этом инвалидизация связана с социальной изоляцией, падениями и депрессией [He et al., 2014].

Синдром падений является одной из основных причин заболеваемости и инвалидизации среди пожилых людей и должен учитываться при КГО. Смертность от падений среди людей старше 85 лет выше, чем среди других возрастных групп [Jaul et al., 2017], при этом связь падений с деменцией и депрессией мало изучена у институализированных долгожителей.

Одними из значимых ГС в гериатрической практике, часто ассоциированных с функциональными нарушениями, являются, недержание мочи и кала, оценка которых также входит в КГО. Недержание мочи и кала являются распространенными расстройствами среди пожилых людей, живущих в домах престарелых, при этом их частота варьирует в разных исследованиях и популяциях [Roe et al., 2011]. По данным МН Palmer и соавт. у большинства жителей домов престарелых с недержанием мочи отмечаются значимые нарушения мобильности ($p < 0,001$) и/или деменция ($p < 0,001$), что значительно ухудшает их качество жизни. В данном исследовании при проспективном наблюдении в течение 1 года количество пациентов с недержанием мочи значительно увеличилось, при этом среди них у 90% отмечалась деменция. Пациенты без психических заболеваний имели самую низкую частоту недержания мочи. Также недержание мочи было ассоциировано с недержанием кала ($p < 0,05$). Снижение проявлений недержания мочи было в значительной степени ассоциировано со способностью независимо передвигаться, отсутствием недержания кала и деменции ($p < 0,05$) [Palmer et al., 1991]. По данным систематического обзора, посвященного исследованию недержания кала у пожилых людей, проживающих в домах престарелых среди

одних из факторов, коррелирующих с данной проблемой были деменция, функциональная зависимость, снижение мобильности, недержание мочи и возраст, при этом деменция имела наиболее сильные статистически значимые корреляции [Musa et al., 2019], что требует дальнейших исследований у институализированных долгожителей.

С учетом тенденции нарастания с возрастом изменений слуха (пресбиакузис) и зрения (пресбиопсия), сенсорный дефицит является одной из частых проблем у долгожителей, особенно среди жителей домов престарелых. Нарушение слуха является предиктором институализации [Hajek et al., 2015]. Продольное исследование, проведенное в Великобритании среди населения в возрасте 75 лет и старше, показало, что распространенность тяжелых нарушений зрения составляла 23% в возрасте 85–89 лет и увеличивалась до 37% в возрасте старше 90 лет [Evans et al., 2002]. В домах престарелых у 75% жителей отмечается нарушение слуха и у 50% нарушение зрения, при этом отмечена тенденция к росту количества жителей с сочетанием данных расстройств [Andrusjak et al., 2020], которое называют двойным сенсорным дефицитом. Так в европейских домах престарелых около 1/3 жителей имеют двойной сенсорный дефицит [Yamada et al., 2014], при этом сообщается, что его распространенность варьируется от 25% до 78% среди людей в возрасте 80 лет и старше [Caban et al., 2005, Hannaford et al., 2005]. При этом нарушение слуха и зрения являются одними из самых частых сопутствующих расстройств при деменции, являясь также факторами риска развития когнитивных нарушений [Leroi et al., 2019]. Связь состояния слуха и когнитивных способностей была исследована среди китайских долгожителей. Участникам исследования в среднем было 92 года (от 80 до 117 лет), из них 60,1% составляли женщины. 39,1% участников сообщили о нарушении слуха, 50,1% имели когнитивные нарушения. У участников с нарушением слуха наблюдалась более высокая частота когнитивных нарушений по сравнению с исследуемыми без нарушения слуха (79,4% против 31,3%) [Wang et al., 2023]. В ряде исследований показана ассоциация нарушения слуха и зрения с депрессией [Crews et al., 2004, Li et al., 2011]. При этом

исследований, изучающих влияние сенсорного дефицита на нейрогериатрический статус у институализированных долгожителей в литературе крайне мало.

Еще одним важным ГС является мальнутриция, которая тесно связана со СА. Мальнутриция является значимым прогностическим фактором для состояния здоровья долгожителей и ее раннее выявление, и лечение считается важным в гериатрической медицине [Sanchez-Rodriguez et al., 2022]. Мальнутриция это состояние, возникающее в результате недостаточного поступления или усвоения пищи, которое приводит к изменению состава тела и массы клеток тела и снижению физических и умственных способностей, а также ухудшению клинического исхода заболевания [Dent et al., 2019]. Результаты всемирной международной объединенной базы данных по мальнутриции у пожилых людей по данным краткой шкалы оценки питания (КШОП) (Mini Nutritional Assessment) (n=6257, 27 баз данных, средний возраст 82,3 года) обнаружили, что около двух третей пожилых людей либо находятся в группе риска, либо уже имеют мальнутрицию (22,8% с мальнутрицией и 46,2% находятся в группе риска) [Kaiser et al., 2010]. Оценка питания также является важным компонентом КГО при долгосрочном уходе [Messinger-rapport et al., 2014]. Распространенность мальнутриции среди жителей домов престарелых в различных исследованиях варьирует от 1,5% до 66,5%, со средней распространенностью 21,4% [Bell et al., 2015]. Пациенты учреждений долгосрочного ухода с когнитивными нарушениями особенно подвержены риску мальнутриции и потери веса [Messinger-rapport et al., 2014], при этом отношения между мальнутрицией и когнитивными функциями у институализированных пациентов носят сложный и двусторонний характер [Galesi et al., 2012]. У больных БА недостаточное питание отмечается в 18%-80% случаев [Droogsma et al., 2015], при этом мальнутриция тесно связана с поведенческими и психопатологическими симптомами при деменции [Kimura et al., 2019]. В свою очередь, дефицит определенных питательных веществ, таких как некоторые витамины группы В, минералы, липиды и антиоксиданты может приводить к ухудшению когнитивных функций [Lee et al., 2015]. В систематическом обзоре К Tamura и соавт. были изучены факторы, связанные с мальнутрицией в условиях учреждений

долгосрочного ухода. По результатам данного обзора мальнутриция в большинстве рассмотренных исследований была связана с деменцией и функциональной зависимостью, а также с более старшим возрастом исследуемых в домах престарелых [Tamura et al., 2013]. По данным АМ Namasivayam у 74% жителей в учреждениях долгосрочного ухода наблюдаются трудности с глотанием, что часто связано с деменцией. При этом самостоятельное питание не всегда адекватно поддерживается в таких учреждениях из-за ограниченных возможностей оказания помощи пациентам персоналом, что может приводить к недостаточному поступлению в организм питательных веществ [Namasivayam et al., 2015]. Таким образом, есть необходимость дальнейшего изучения факторов, связанных с мальнутрицией у институализированных долгожителей, страдающих деменцией.

Болевой синдром является значимой проблемой среди лиц пожилого возраста, который часто носит хронический характер [Ткачева и др., 2021]. В учреждениях долговременного ухода отмечается высокая распространенность текущей боли, в диапазоне от 28% до 73%, и очень высокая распространенность хронической боли, с достижением доли до 93% [Savvas et al., 2016]. В литературе описаны различные модели изменения распространенности боли с возрастом, при этом согласно одной из них ее распространенность снижается, начиная с возраста 85 лет [Schmader, 2002]. Имеются данные о более низкой распространенности боли среди долгожителей [Fejer et al., 2012, Zyczkowska et al., 2007]. Данный феномен объясняется несколькими гипотезами. Одной из них является гипотеза «систематической ошибки выжившего», объясняющая снижение распространенности боли у долгожителей тем, что до этого возраста доживают более здоровые люди [Mallon et al., 2018, Zyczkowska et al., 2007]. Гипотеза «стоицизма к боли» может объяснять снижение распространенности боли среди долгожителей, характерной в целом для пожилых людей особенностью терпеть боль без жалоб или принижать ее интенсивность [Savvas et al., 2016, Zyczkowska et al., 2007], что особенно характерно для хронической боли [Zyczkowska et al., 2007]. Также имеется гипотеза, объясняющая снижение распространенности боли у долгожителей возрастными биологическими изменениями проводящих путей

болевой чувствительности [Zyczkowska et al., 2007]. Хронический болевой синдром играет значимую роль в формировании депрессии. По данным литературы из пациентов с хронической болью 22,9% - 60,8% соответствуют критериям депрессии [Alhalal et al., 2021]. Данных литературы по ассоциациям болевого синдрома и депрессии у институализированных долгожителей крайне ограничены.

По данным литературы ГС многофакторны и имеют общие факторы риска, включая пожилой возраст, функциональные нарушения и нарушение мобильности, что продемонстрировано при исследовании распространенных ГС, подтверждая у них наличие общих патофизиологических механизмов [Inouye et al., 2007]. Например, функциональная зависимость является одним из составляющих, как СА, так и деменции, при этом многие ГС и НГС тесно связаны друг с другом и часто имеют двусторонние ассоциации. С учетом более высокой распространенности ГС и их сложных взаимоотношений друг с другом среди долгожителей, проживающих в СУСО, это может представлять трудности при диагностике ключевых ГС, влияющих на деменцию и депрессию и определения точек приложения мер врачами, медсестрами и лицами, осуществляющими уход. Такая проблема может объясняться теорией, которую начали использовать исследователи в области системы организации ухода за пациентами под названием «Теория неприятных симптомов» (Theory of Unpleasant Symptoms), согласно которой многие симптомы или группы симптомов взаимодействуют между собой и могут перекрывать друг друга и оказывать синергические эффекты [Lenz et al., 1997]. Данную теорию рекомендуют в качестве концептуальной основы для рассмотрения симптомов или группы симптомов целостно и повышения эффективности оказываемой помощи [Blakeman, 2019].

Таким образом, одной из актуальных задач представляется выделение у институализированных долгожителей путем проведения КГО основных ГС и определение синдромов, независимо ассоциированных с деменцией и депрессией.

1.6 Методологические проблемы при оценке когнитивных функций у долгожителей

Одним из сложных вопросов в гериатрической практике является объективная оценка нарушений в различных сферах здоровья долгожителей, что особенно актуально для когнитивных функций. Это связано с рядом причин, среди них: сложность проведения границы между инволютивными изменениями и патологией, высокая распространенность у долгожителей сенсорного дефицита, недостаточная разработанность возрастных нормативов для диагностических шкал, использующихся у долгожителей. Без их учета возможна гипердиагностика деменции. Инволютивные изменения включают нормальное когнитивное старение, которое представляет собой ряд нейрокогнитивных изменений, связанных с возрастом [Harada et al., 2013, Blazer et al., 2015, Slavin et al., 2013, Inagaki et al., 2009, Brodaty et al., 2016]. У долгожителей нормальное когнитивное старение включает снижение кратковременной памяти, внимания, скорости обработки информации, а также трудности подбора слов при беседе, что особенно заметно у столетних [Harada et al., 2013, Blazer et al., 2015, Slavin et al., 2013, Inagaki et al., 2009, Brodaty et al., 2016]. Данные особенности важно учитывать для определения возрастной нормы и степени когнитивного снижения у долгожителей [Brodaty et al., 2016]. Нормальное когнитивное старение может восприниматься как когнитивное нарушение и создавать трудности при диагностике [Slavin et al., 2013], особенно если не учитываются возрастные нормативные данные для когнитивных функций долгожителей [Bullain et al., 2013, Beeri et al., 2006]. По данным литературы нормальные когнитивные функции в исследованиях долгожителей учитываются только примерно у 1 из 3 девяностолетних и у 1 из 4 столетних [Yang et al., 2013]. Также у долгожителей точность оценки когнитивной сферы снижена из-за имеющихся у них частых нарушений слуха и/или зрения [Arosio, 2017 et al., Slavin et al., 2013, Brumback Peltz et al., 2011, Bullain et al., 2013], физических ограничений и повышенной утомляемости [Bullain et al., 2013, Brumback Peltz et al., 2011], которые не всегда учитываются у данной группы исследуемых. Важной

проблемой является отсутствие валидированных тестов для диагностики когнитивных расстройств у долгожителей. Шкалы, которые используются для диагностики когнитивных нарушений у пожилых лиц, не точны при использовании у долгожителей и могут давать ложные результаты [Arosio et al., 2017, Miller et al., 2010] и нормальное когнитивное старение может оцениваться как когнитивное нарушение [Inagaki et al., 2009]. Одной из самых распространенных шкал, которая используется в российской практике, является КШОПС [Боголепова и др., 2021], при этом ее валидации для использования у долгожителей в России не проводилось.

Таким образом, одной из актуальных задач представляется валидация КШОПС для применения у российских долгожителей. Также с учетом предполагаемой высокой распространенности деменции среди институализированных долгожителей актуальна разработка и апробация диагностических инструментов для скрининга когнитивного статуса у долгожителей, которые будут эффективны и просты для применения врачами и средним медперсоналом в условиях СУСО.

1.7 Факторы риска, ассоциированные с деменцией и депрессией

С учетом большой актуальности проблемы деменции, ее значимого влияния на инвалидизацию и смертность, в литературе представлено большое количество научных работ, посвященных выявлению и коррекции факторов, ассоциированных с данным НГС в пожилом возрасте. Другой распространенной клинически значимой проблемой среди пожилых людей, которая также активно изучается научно-клиническим сообществом, является депрессия. При этом количество работ, посвященных теме данных расстройств у долгожителей, значительно меньше ввиду специфики данной возрастной группы, но заметна тенденция к их увеличению в последние годы за счет быстро растущего числа долгожителей и повышения актуальности клинических проблем, которые возникают при ведении

пациентов данной возрастной группы. Комплексное изучение факторов представляется более значимым, чем исследование одиночных факторов, при этом работ по систематизированному изучению факторов, ассоциированных с деменцией и депрессией у институализированных долгожителей не проводилось. По данным литературы частота факторов, ассоциированных с деменцией, может изменяться со временем, что также наблюдается в последние десятилетия. Так люди, родившиеся в более ранний период, могут иметь другой набор факторов, влияющих на когнитивный статус, по сравнению с теми, кто родился в более поздний период, за счет особенностей каждой из этих когорт [Skoog, 2016, Arosio et al., 2017]. Это может быть связано с уровнем образования, социально-экономическим статусом, качеством питания, факторами окружающей среды и другими сферами жизни [Skoog, 2016, Arosio et al., 2017]. В качестве примера данного утверждения может служить датское исследование, в котором сравнивали 2 когорты долгожителей, родившихся в 1905 и 1915 годах. Когорта долгожителей, родившихся в 1915 году, имела более лучшие показатели по КШОПС, чем когорта долгожителей 1905 года рождения (22,8 балла против 21,4 баллов; $p < 0,001$), с существенно более высокой долей участников, получивших максимальные показатели (28-30 баллов; 277 (23%) против 235 (13%); $p < 0,001$) [Christensen et al., 2013]. Таким образом, в исследованиях долгожителей необходимо также учитывать особенности факторов, ассоциированных с НГС, связанных с временем и условиями их проживания.

По рекомендациям ВОЗ выявление и воздействие на модифицируемые факторы риска деменции было предложено в качестве одного из основных подходов для предотвращения и замедления ухудшения когнитивных функций [World Health Organization, 2019]. Некоторые из факторов, ассоциированные с деменцией у долгожителей, такие как возраст и уровень образования имеют схожее влияние на когнитивный статус, как это проявляется у более молодых лиц [Corrada et al, 2010]. При этом имеются данные, что ряд факторов, ассоциированных с деменцией, определенные для более молодого возраста, могут быть незначимыми [Kawas et al, 2008] или даже иметь противоположный эффект на когнитивный

статус у долгожителей [Bullain et al, 2013]. У долгожителей, как и в более молодом возрасте выделяют классические факторы риска связанные с образом жизни - с физической активностью [Kawas et al, 2008, Jin et al, 2021, Muurling et al, 2023], вредными привычками [Huang et al, 2009, Deckers et al, 2018, Jin et al, 2021], образованием [I Skoog et al, 2017, J Skoog et al, 2017, Yaffe et al, 2011, Chen et al, 2017, Wang et al, 2015, Leung et al, 2023], антропометрическими показателями [Kawas et al, 2008; Jin et al, 2021]. При этом из большого количества факторов, ассоциированных с НГС, представленных в литературе, представляется актуальным выделить в первую очередь клинически значимых из них, которые могут быть полезны практикующим врачам, медсестрам и лицам, осуществляющим уход за долгожителями в условиях СУСО. С учетом общих патогенетических связей различных факторов, влияющих на НГС у институализированных долгожителей, необходимо определение независимых факторов, ассоциированных с деменцией и депрессией для точечного воздействия на ключевые из них.

Возраст остается наиболее важным фактором риска деменции у долгожителей [Bullain et al, 2013]. Так по данным А Hajek и соавт. долгожители с вероятной деменцией были старше, а также чаще были институализированы, чем долгожители без когнитивных нарушений [Hajek et al, 2023].

Физическая активность также играет важную роль в снижении риска когнитивных нарушений и деменции в домах престарелых [Messinger-Rapport et al, 2015, Brett et al, 2016]. По данным ВОЗ активный образ жизни является фактором, который снижает риск деменции и рекомендуется пожилым людям для сохранения когнитивных функций [World Health Organization, 2019]. Имеется множество работ, посвященных исследованию людей 65+, в которых показано положительное влияние физической активности на снижение риска деменции, что отчетливо отражено в метаанализе А Carvalho и соавт. [Carvalho et al., 2014], при этом количество подобных исследований для долгожителей крайне ограничено. В исследовании X Jin и соавт. показано положительное влияние текущей физической активности на когнитивный статус долгожителей (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,55-0,79;

$p < 0,00$); [Jin et al., 2021]. В исследовании лиц 90 лет и старше EMIF-AD (European Medical Information Framework for AD) изучали влияние физической активности на когнитивный статус при помощи акселерометрии. Когнитивно нормальные долгожители были в среднем более активными, чем долгожители с когнитивными расстройствами. Авторы не могли сделать вывод, является ли низкий уровень физической активности причиной или следствием снижения когнитивных средств, то есть люди были физически малоактивными из-за их когнитивного нарушения или низкая физическая активность приводила к более быстрому снижению когнитивных средств [Muurling et al., 2023]. При этом в работе СН Kawas, в которой были представлены результаты 90+ Study по изучению факторов риска деменции, данные по влиянию физической активности на представленность деменции имели противоречивый характер. Долгожители, которые проводили 3 и более часов без физической активности имели меньшую частоту деменции (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,35-1,06) [Kawas et al., 2008]. Данные исследования включали преимущественно неинституализированных долгожителей. При этом нужно учитывать, что в домах престарелых достаточно низкая физическая активность из-за высокой распространенности функциональной зависимости. В исследовании M den Ouden и соавт. жители домов престарелых были в неактивном состоянии с 7 утра до 11 часов вечера от 45% до 77% времени [den Ouden et al., 2015].

Одним из известных важных факторов риска деменции является уровень образования. Увеличение качества образования за последнее столетие повлияло на когнитивный резерв у людей, который по данным исследований имеет значимое влияние на развитие деменции [Meng et al., 2012]. В ряде работ, посвященных долгожителям, изучены ассоциации уровня образования с риском развития деменции. В американском исследовании К Yaffe и соавт. участвовали 1299 женщин в возрасте ≥ 85 лет. По сравнению с женщинами с нормальным когнитивным статусом, женщины с деменцией были в среднем старше, имели меньше вероятности, что получили среднее образование и с большей вероятностью жили в домах престарелых [Yaffe et al., 2011]. Ассоциации низкого уровня образования (менее 6 лет) с когнитивными нарушениями (24 балла и менее по

КШОПС) отмечены также Тайваньскими исследователями среди пожилых людей (средний возраст 85.7 ± 5.2 лет), проживающих в домах ветеранов [Chen et al., 2017]. У китайских долгожителей с когнитивными нарушениями реже отмечалось среднее и высшее образование и выше него, по сравнению с долгожителями без когнитивных нарушений (0,7% против 5,8%; $p < 0,001$) [Wang et al., 2015]. I. Skoog и соавт. провели более детальный анализ с использованием регрессионного анализа, показав, что образование выше начального снижает шансы иметь деменцию в возрасте старше 85 лет (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,51–0,96) [I Skoog et al., 2017], при этом в исследовании J. Skoog и соавт. уровень образования положительно коррелировал с баллами КШОПС, но не со скоростью снижения когнитивных функций у лиц, приближающихся к 100-летнему возрасту [J Skoog et al., 2017]. В крупном мета-анализе с включением 4427 людей ≥ 95 лет (средний возраст 98,3 лет) из 11 стран было показано, что образование является протекторным фактором по отношению риска развития деменции (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,92–0,98) [Leung et al., 2023].

Различные вредные привычки негативно сказываются на когнитивном статусе, среди которых одними из самых значимых являются курение и злоупотребление алкоголем. В исследованиях показано, что курение является фактором риска деменции у пожилых людей [Peters et al., 2008]. По данным Китайского исследования у мужчин-долгожителей, по сравнению с исследуемыми без когнитивных нарушений, в группе с когнитивными нарушениями имелась значительно более высокая частота курения ($p = 0,048$ и $0,004$ для бывших курильщиков и продолжавших курить, соответственно). Женщины-долгожители не имели никаких существенных различий в частоте этой привычки между исследуемыми с когнитивными расстройствами и без когнитивных нарушений. Только сохраняющаяся привычка курения у мужчин имела значимое отношение шансов для когнитивных нарушений (ОШ 2,125; 95% ДИ 1,186–3,998) [Huang et al., 2009]. Это соотносится с результатами, полученными у пожилых людей. По данным метаанализа R Peters большая часть исследований, выявивших связь курения с когнитивным статусом, имело отношение к текущим курильщикам, при этом не было выявлено ни одного исследования, касавшегося такой ассоциации у

бывших курильщиков [Peters et al., 2008]. Ряд исследований, посвященных долгожителям, не показал влияния текущего курения на когнитивный статус [Jin et al., 2021, Deckers et al., 2018]. В литературе имеются данные о влиянии алкоголя на когнитивный [Deckers et al., 2018, Jin et al., 2021] и эмоциональный [Quittschalle et al., 2021] статус долгожителей. По данным последних работ, посвященных изучению факторов риска деменции, связанных с образом жизни, алкоголь не влиял на когнитивный статус долгожителей [Deckers et al., 2018; Jin et al., 2021] и ассоциирован со значимым снижением уровня депрессии у долгожителей (95% ДИ: 0,119–0,021, $p=0,005$) [Quittschalle et al., 2021]. Данных по влиянию курения и алкоголя на когнитивный и эмоциональный статус институционализированных долгожителей в литературе нет, что может быть связано с ограничением данных привычек на территории СУСО в связи с установленным внутренним режимом работы данных учреждений, что особенно касается алкоголя.

Важную клиническую значимость имеют различные биомаркеры деменции. Значимыми в клинической практике представляются сосудистые факторы риска деменции, такие как изменение тиреоидного, липидного и метаболического профилей. Имеются данные, что некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, влияющие на когнитивные функции более молодых людей, имеют другой эффект на когнитивный статус людей более позднего возраста [Brodaty et al., 2016].

Сахарный диабет 2 типа является одной из значимых проблем пожилых людей [Дудинская и др., 2020]. Частота диабета в пожилом возрасте в 6 раз выше, чем в молодом возрасте, а в системе долгосрочного ухода наблюдается от 25% до 36% случаев [Munshi et al., 2016]. По данным исследования R Patell у пожилых людей с сахарным диабетом в домах престарелых были зафиксированы случаи, по крайней мере, с одним событием: 38% гипогликемия, 3,5% тяжелая гипогликемия, 90,5% гипергликемия и 15% тяжелая гипергликемия [Patell et al., 2017]. Работ, посвященных исследованию влияния уровня глюкозы на НГС крайне мало. Одно из таких исследований, посвященных влиянию углеводного обмена на когнитивный и эмоциональный статус долгожителей, проведено в Российском

геронтологическом научно-клиническом центре. В исследование были включены 3811 человек в возрасте 90 лет и старше. Среди них 36,6% имели нарушения углеводного обмена, при этом у них было отмечено увеличенный риск наличия депрессии (ОШ 1,25; $p=0,006$) [Балашова и др., 2023]. В исследовании EMIF-AD 90+ (European Medical Information Framework for AD 90+), в котором изучались различные факторы риска и биомаркеры, влияющие на когнитивный статус была выявлена ассоциация снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) с более низкими показателями тестов, оценивающих память и управляющие функции. В данном исследовании участвовало 38 исследуемых с когнитивными расстройствами, при этом проводилась оценка только отдельных когнитивных функций без учета деменции [Legdeur et al., 2021].

Данные литературы по изменению липидного профиля с возрастом также носят противоречивый характер. Одни исследования показали, что средние показатели ЛПВП у долгожителей ниже, чем у 65-летних [Baggio et al., 1998], а другие выявили, что он повышается в данной возрастной группе [Barzilai et al., 2001, Mize et al., 2021]. Данных литературы по ассоциациям показателей липидного профиля с деменцией и депрессией у институализированных долгожителей нет.

Альбумин играет важную роль в поддержании многих жизненно важных органов. Альбумин во многом связан с питанием и в ряде исследований показано, что его снижение в сыворотке крови ассоциировано со смертностью у пожилых людей [Corona et al., 2018]. Подобные данные в ряде исследований получены также для долгожителей [Socorro et al., 2015, Liu et al., 2015, Huang et al., 2019]. В одном из последних из них, в котором участвовали госпитализированные исследуемые с острой инфекционной болезнью, при многофакторном анализе было показано, что увеличение альбумина на каждый 1 г/л снижает риск смерти на 14% [Huang et al., 2019]. Гипоальбуминемия ассоциирована со снижением когнитивных функций у пожилых людей [Llewellyn et al., 2010]. Авторы данного исследования дискутируют, что альбумин играет важную роль в связывании железа и гормонов, что может влиять на когнитивные функции. Также альбумин ингибирует формирование β -амилоида и, соответственно, гипоальбуминемия может приводить

к повышению риска БА [Llewellyn et al., 2010]. В другом исследовании не было выявлено влияния гипоальбуминемии на когнитивный статус, который оценивался при помощи КШОПС [Ravaglia et al., 2005].

Заболевания щитовидной железы распространены, особенно среди институализированных пожилых людей, одним из самых частым из которых является гипотиреоз. Гипотиреоз чаще отмечается у женщин старше 60 лет и продолжает увеличиваться с возрастом [Dominguez et al., 2008]. Распространенность гипотиреоза варьирует от 5% до 20% у женщин и от 3% до 8% у мужчин [Laurberg et al., 2005]. Данные о взаимосвязи между гипотиреозом и когнитивными нарушениями имеют противоречивый характер. Показано, что у пожилых людей без деменции по данным различных нейропсихологических тестов гипотиреоз ассоциирован с нарушениями, связанными с беглостью речи, зрительно-пространственными и другими когнитивными функциями, но убедительных доказательств роли нарушения функции щитовидной железы как фактора, способствующего развитию деменции, не продемонстрировано и требует дальнейших исследований [Leng et al., 2019]. По данным японского исследования уровень трийодтиронина (Т3) у пациентов с деменцией снижен по сравнению со здоровыми пациентами, в то время как уровень тетрайодтиронина (Т4) значимо не различался. Авторы наблюдали такие изменения чаще при наличии сердечно-сосудистых заболеваний и после перенесенного инсульта и связывали с нарушением на этом фоне метаболической трансформации Т4 в Т3. [Nakanishi, 1990]. В более позднем исследовании не выявили связи уровня Т3 с уровнем β -амилоида и диагнозом БА, а отмечали связь низкого уровня Т4 с нейродегенеративным процессом [Choi et al., 2017]. В продольном голландском исследовании Leiden 85-Plus с участием 599 участников в возрасте от 85 до 89 лет изучили ассоциации тиреоидного профиля с когнитивным и эмоциональным состоянием исследуемых. Уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина в плазме крови не были связаны с инвалидизацией, депрессивными симптомами и когнитивными нарушениями ни на исходном уровне, ни во время последующего наблюдения. При этом было обнаружено, что снижение уровня

свободного ТЗ было связано с плохим исходом практически во всех областях функциональных показателей на исходном уровне, со сниженной базовой и инструментальной активностью, депрессивными симптомами во время динамического наблюдения и более низкими показателями когнитивных функций, а также с повышенной смертностью [Gussekloo et al., 2004].

Одной из проблем у пожилых людей и, в частности, у долгожителей, к которой в последние годы обращено пристальное внимание исследователей является дефицит витамина D. Уровень витамина D в крови определяется такими факторами как экспозиция солнечного света, пигментация кожи, качество питания [Stroud et al., 2008, van Schoor et al., 2011, Пигарова и др., 2016]. Помимо классических факторов риска дефицита витамина D в литературе сообщается о возрастных изменениях, связанных со снижением его синтеза в коже и всасывания в кишечнике, что определяет пожилых людей в группу риска гиповитаминоза D [Stalpers-Konijnenburg et al., 2011, Wilkins et al., 2006]. Институализированные люди также являются группой риска гиповитаминоза D [Stroud et al., 2008]. В пожилом возрасте распространенность низкого витамина D варьирует от 40% до 90% [Stalpers-Konijnenburg et al., 2011, Cherniack et al., 2008], а у институализированных пожилых людей может достигать 93,9% [Verhoeven et al., 2011]. В японском исследовании, в которое включили 236 человек, в возрасте ≥ 85 лет 46,5% исследуемых имели недостаточность витамина D [Sumiya et al., 2010].

В последние годы накапливается все больше данных, что витамин D играет важную роль в развитии и функционировании мозга. Растет научный и клинический интерес к механизмам его влияния на когнитивный статус [Aspell et al., 2018] и другие НГС, что отражено в значительном увеличении работ, посвященных этой проблеме. Витамин D рассматривается как “нейростероидный гормон”, являющийся биомаркером БА [Annweiler et al., 2013]. Его низкая концентрация в крови ассоциирована с повышенным риском развития БА и других форм деменции [Shen, 2015, Aspell et al., 2018, Annweiler et al., 2013]. Подобные ассоциации выявлены также у долгожителей. В продольном

исследовании в течение 7 лет наблюдали 1334 человек (средний возраст 84 года) без деменции, из которых у 209 исследуемых развилась деменция альцгеймеровского типа, а у 250 человек была деменция, связанная с другими причинами. Было определено, что исследуемые с дефицитом витамина D (25,3%, <25 нмоль/л) имели повышенный риск развития деменции от всех причин и БА (Отношение рисков (OR) 1,91; 95% ДИ 1,30-2,81 и OR 2,28; 95% ДИ 1,47-3,53 соответственно) [Melo van Lent et al., 2022].

Существуют гипотезы о связи между дефицитом витамина D и депрессией. Известно, что имеются рецепторы витамина D в областях мозга, вовлеченных в патофизиологию депрессии посредством различных нейромедиаторов [Stalpers-Konijnenburg et al., 2011, Bertone – Johnson, 2009, Lee et al., 2017]. На основе эмпирических результатов, была высказана гипотеза о потенциальной причинно-следственной связи между дефицитом витамина D и депрессивным расстройством [Hoogendijk et al., 2008]. В литературе есть сведения по ассоциациям между снижением уровня витамина D и депрессией в пожилом возрасте [Li et al., 2019, van den Berg et al., 2021]. В голландской статье имеется описание клинического случая 80-летней женщины с психотической депрессией, сочетавшейся с выраженным дефицитом витамина D. При этом лечение депрессии помимо использования препаратов витамина D сочеталось с сеансами электросудорожной терапии, и авторы пришли к выводу, что не могут оценить влияние коррекции дефицита витамина D на эмоциональный фон пациента [Stalpers-Konijnenburg et al., 2011]. При этом в литературе нет работ, посвященных изучению влиянию уровня витамина D на риск развития деменции и депрессии у институализированных долгожителей.

Таким образом, необходимо комплексное изучение факторов, ассоциированных с деменцией и депрессией и выделение независимых из них для российских долгожителей, что важно с практической точки зрения при оказании своевременных мер, что ставится одной из основных задач нашего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и дизайн исследования

Одномоментное кросс-секционное аналитическое исследование выполнено в Российском геронтологическом научно-клиническом центре – обособленном структурном подразделении ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Набор участников проводили в пансионатах, интернатах и домах престарелых г. Москвы.

Исследование выполнено в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (правила GCP – Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 210 от 30.08.2021 г.).

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 90 лет;
- постоянное проживание в пансионате/интернате/доме престарелых;
- письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании подписывалось самими пациентами или их родственниками/опекунами при наличии недееспособности у пациента.

Критериев невключения в исследование не было, т. е. включали всех давших согласие претендентов.

Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании.

2.2 Методы исследования

Всем участникам проведено комплексное обследование, которое состояло из нескольких этапов:

- анкетирование по специально разработанному опроснику;
- объективное обследование;
- нейропсихологическое тестирование;
- КГО;
- лабораторные исследования.

Обследование выполнялось одномоментно в присутствии медицинской сестры СУСО или родственников пациента, его длительность составляло около 2 часов.

2.3 Анкетирование по специально разработанному опроснику

Индивидуальная регистрационная карта включала модули «Социальный статус», «Привычки и образ жизни», «Трудовой анамнез», «Лекарственная терапия», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», а также ряд стандартизированных тестов, шкал и опросников, которые были использованы для проведения нейропсихологического тестирования и КГО, поэтому будут представлены в других параграфах.

В модуле «Социальный статус» оценивали семейное положение, наличие детей, уровень образования, наличие и группу инвалидности.

В модуле «Привычки и образ жизни» оценивали статус курения, уровень физической активности, религиозные убеждения.

Курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или прекративших курить менее года назад. По статусу курения выделяли следующие градации: некурящие (никогда не курили), курение в настоящее время (продолжающие курить) и курение в анамнезе (прекратившие курить более года назад). Также оценивали возраст начала и прекращения курения и стаж курения.

Уровень физической активности определяли на основании самооценки обследуемым по следующим градациям: 1. практически не встаёт с кровати; 2. передвигается по квартире, но не выходит из дома; 3. выходит из дома только по необходимости (магазин, аптека); 4. выходит на прогулку; 5. занимается дополнительными физическими упражнениями (зарядка, лечебная физическая культура, ходьба, плавание, бег и т. д.).

В качестве религиозных убеждений рассматривали: 1. атеизм; 2. православие; 3. ислам; 4. христианство (кроме православия); 5. другие (без уточнения); 6. отказ от ответа.

Модуль «Трудовой анамнез» включал информацию о возрасте начала и прекращения работы, длительности трудового стажа, характере работы (физический или умственный труд), наличии производственных вредностей и причинах прекращения работы.

Модуль «Лекарственная терапия» включал сведения о приёме лекарственных средств (ЛС), в т. ч. по инициативе пациента (без назначения врача), частоте приёма и количестве одновременно принимаемых препаратов. Учитывали применение следующих групп нейротропных ЛС: 1. блокатор глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин); 2. антидепрессанты; 3. антихолинэстеразные ЛС.

Также по данным медицинской документации СУСО проводилась оценка частоты выявления среди долгожителей диагноза БА.

2.4 Объективное обследование

Объективное обследование включало в себя: 1. измерение роста и массы тела, расчёт индекса массы тела (ИМТ); 2. измерение окружности талии; 3. измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); 4. краткую батарею тестов физического функционирования (КБТФФ); 5. тесты для оценки нервно-психического статуса; 6. осмотр кожных покровов для выявления пролежней.

Антропометрическое обследование проводили по стандартным методикам.

Рост измеряли при помощи ростомера с точностью до 1 см, без обуви, в положении стоя, так, чтобы пятки, плечи и затылок касались ростомера.

Вес измеряли на электронных весах с точностью 0,1 кг, без обуви и верхней одежды на теле выше пояса.

ИМТ вычисляли по формуле: масса тела (кг)/[рост (м)]². Массу тела считали нормальной при ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; избыточной – при ИМТ 25,0–29,9 кг/м². При ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² диагностировали ожирение; при ИМТ $< 18,5$ кг/м² – дефицит массы тела.

Окружность талии определяли с помощью сантиметровой ленты на уровне пупка с точностью до 1 см, без одежды, в положении стоя и с опущенными вдоль туловища руками. Полученные данные использовали для диагностики абдоминального ожирения.

Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин

АД измеряли автоматическим/полуавтоматическим тонометром в положении сидя после как минимум 5-минутного отдыха дважды на правой и левой руке, далее АД измеряли на руке с более высоким уровнем систолического АД.

Пульсовое АД определяли, как разность между систолическим и диастолическим АД.

ЧСС оценивали в положении пациента сидя и лёжа.

Методы оценки нервно-психического статуса описаны в следующем параграфе.

КБТФФ рассмотрена в параграфе «Комплексная гериатрическая оценка».

2.5 Методы оценки нервно-психического статуса

Для оценки нервно-психического статуса использовали следующие психометрические инструменты: 1. оригинальный опросник по самооценке когнитивных функций; 2. КШОПС; 3. тест «5 слов»; 4. тест рисования часов (ТРЧ); 5. методику «вербальных ассоциаций»; 6. ГШД.

Синдромальный диагноз деменции ставился на основании данных нейропсихологических тестов и наличия функциональной зависимости по данным шкал Бартел и Лоутон соответственно критериям МКБ-10 и DSM-5. Диагноз вероятной депрессии ставился при наличии суммы баллов 5 и более на основании ГШД.

Для скрининга нарушений когнитивных функций применяли опросник по самооценке когнитивных функций, включающий 6 вопросов:

1. Беспокоят ли расстройства памяти?
2. Имеются ли нарушения кратковременной памяти (на недавние события)?
3. Страдает ли память на отдалённые события?
4. Были ли у родственников проблемы с памятью (переставали ли узнавать близких)?
5. Стало ли сложно подбирать слова при разговоре?
6. Стало ли сложно ориентироваться в малознакомой местности?

Для выявления и оценки тяжести когнитивных расстройств использовали КШОПС (Mini Mental State Examination, MMSE), состоящий из 11 вопросов, за каждый из которых начисляют определённое количество баллов: 1. ориентировка во времени (0–5 баллов); 2. ориентировка в месте (0–5 баллов); 3. немедленное воспроизведение трёх слов (0–3 балла); 4. концентрация внимания и счёт (0–5 баллов); 5. отсроченное воспроизведение трёх слов (0–3 балла); 6. речь и выполнение действий (0–2 балла); 7. повтор предложения (0–1 балл); 8. выполнение трёх действий (0–3 балла); 9. выполнение действия, написанного на

бумаге (0–1 балл); 10. написание предложения (0–1 балл); 11. копирование рисунка (0–1 балл). Баллы суммируют. Максимально возможная сумма баллов – 30, минимально возможная – 0. Результаты интерпретируют следующим образом: 28–30 баллов – нет когнитивных нарушений; 25–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20–24 балла – лёгкая деменция; 11–19 баллов – умеренно выраженная деменция; 0–10 баллов – тяжёлая деменция [Ткачева и др., 2020, Боголепова и др., 2021].

В ТРЧ обследуемому предлагают нарисовать круглый циферблат, расставить все цифры, которые на нём есть, и обозначить время 11 ч 10 мин. За выполнение теста обследуемый может получить максимально 10 баллов, которые начисляются следующим образом: 5 баллов за рисование циферблата и 5 баллов за расположение стрелок. Если обследуемый отказывается или не может нарисовать часы, тест оценивают в 0 баллов [Ткачева и др., 2020, Боголепова и др., 2021].

Тест «5 слов» (The 5-word test) или тест Дюбуа используется для скрининговой оценки типа мнестических нарушений. Исследование включает 4 этапа: 1. предъявление материала (список из 5 слов); 2. непосредственное воспроизведение; 3. интерферирующее задание; 4. отсроченное воспроизведение. За каждое правильно воспроизведённое слово, с подсказкой или без неё, начисляют 1 балл. При выявлении более низкого суммарного балла за отсроченное воспроизведение по сравнению с суммарным баллом за непосредственное воспроизведение фиксировали наличие первичных нарушений запоминания (гиппокампальный тип нарушений памяти) [Боголепова и др., 2021].

Методику «вербальных ассоциаций» (Word fluency test) использовали для выявления нарушений речевой активности различного генеза. Исследование состоит из двух тестов: литеральных и категориальных ассоциаций. В тесте литеральных ассоциаций обследуемого просят в течение 1 минуты назвать максимальное количество слов, начинающихся на определённую букву (на букву

«с»). В тесте категориальных ассоциаций обследуемого просят в течение 1 минуты назвать максимальное количество слов, относящихся к определённой категории («животные»). Подсчитывается общее количество правильно названных слов в каждом тесте. В норме здоровые лица способны назвать ≥ 12 фонетически опосредуемых ассоциаций и ≥ 15 семантически опосредуемых ассоциаций [Боголепова и др., 2021].

Для выявления лиц с вероятной депрессией использовали ГШД (Geriatric Depression Scale, GDS-15). Этот опросник содержит 15 вопросов, за каждый ответ начисляют 0 или 1 балл, баллы суммируют. Максимально возможная сумма баллов – 15, минимально возможная – 0. Результаты интерпретируют следующим образом: 0–4 балла – нет депрессии; 5–7 баллов – лёгкая депрессия; 8–11 баллов – умеренная депрессия; 12–15 баллов – тяжёлая депрессия [Ткачева и др., 2020].

2.6 Комплексная гериатрическая оценка

Для оценки гериатрического статуса использовали: 1. ряд специализированных стандартизированных шкал и опросников; 2. модули опросника «Сенсорные дефициты» и «Хроническая боль»; 3. методы объективного обследования (КБТФФ).

Определяли наличие следующих гериатрических синдромов:

- СА;
- базовая зависимость в повседневной жизни;
- инструментальная зависимость в повседневной жизни;
- синдром мальнутриции;
- недержание мочи;
- недержание кала;
- констипационный синдром;

- дефицит зрения;
- дефицит слуха;
- сенсорный дефицит (любой);
- падения (за предшествующий год);
- хронический болевой синдром;
- пролежни.

Для диагностики СА выполняли КБТФФ. Обследование включает серию тестов для оценки равновесия, ходьбу на расстояние 4 м (оценивается время, за которое пациент проходит расстояние в 4 м без расчёта скорости ходьбы) и тест с подъёмом со стула без помощи рук. За выполнение каждого теста начисляется от 0 до 1–4 баллов, баллы суммируются. Максимально возможная сумма баллов – 12, минимально возможная – 0. Результаты интерпретируют следующим образом: 10–12 баллов – нет СА («крепкие» пациенты); 8–9 баллов – преастения («прехрупкие» пациенты); ≤ 7 баллов – старческая астения («хрупкие» пациенты). [Ткачева и др., 2020].

Базовую повседневную активность (индекс Бартел) оценивали по стандартной методике. Обследуемым задавали 10 вопросов, касающихся возможности самостоятельно принимать пищу, обслуживать себя в быту, одеваться, посещать туалет, принимать ванну, контролировать мочеиспускание и дефекацию, подниматься по лестнице, передвигаться в пределах дома и вне его. За ответ на каждый вопрос начисляли баллы (0 – нуждается в помощи, полностью зависим от посторонней помощи; 5, 10 или 15 баллов [в зависимости от вопроса] – не нуждается или частично нуждается в помощи), полученные баллы суммировали. Максимально возможная сумма баллов – 100 (нет зависимости), минимально возможная – 0. При сумме баллов ≤ 95 имеется зависимость в повседневной жизни: 95 баллов – лёгкая; 65–90 баллов – умеренная; 25–60 баллов – выраженная; 0–20 баллов – полная [Ткачева и др., 2020].

Инструментальную повседневную активность оценивали по шкале Лоутон [Ткачева и др., 2020]. Опросник включает 8 вопросов, касающихся возможности

самостоятельно пользоваться телефоном, принимать лекарства, распоряжаться своими финансами, готовить еду, ходить в магазин за продуктами, выполнять работу по дому, стирать бельё, добираться до мест, расположенных вне привычных дистанций ходьбы. За ответ на каждый вопрос начисляли 0 или 1 балл (0 – не может; 1 – может самостоятельно или с посторонней помощью), полученные баллы суммировали. Максимально возможная сумма баллов – 8 (норма), минимально возможная – 0. При сумме баллов ≤ 7 имеется снижение инструментальной повседневной активности. [Ткачева и др., 2020]. Так как исследуемые находились в условиях СУСО и такие возможности инструментальной активности как приготовление пищи, посещение магазина и самостоятельный прием препаратов в большинстве учреждений такого типа не были предусмотрены условиями их проживания, данные вопросы оценивались с учетом предполагаемой исследователем возможности выполнения данной активности при нахождении в других условиях и имеющейся степени сохранности активности в других сферах деятельности.

Для оценки нутритивного статуса использовали КШОП (Mini-Nutritional Assessment). Эта анкета включает не только вопросы о характере питания, настроении, мобильности и состоянии здоровья, но и ряд объективных показателей: ИМТ, окружность голени и плеча, количество ЛС для постоянного приёма, наличие пролежней и т. д. Каждый пункт анкеты оценивается определённым количеством баллов (от 0 до 1–3), которые затем суммируют. Результаты интерпретируют следующим образом: 24–30 баллов – нормальный нутритивный статус; 17–23,5 баллов – риск мальнутриции; 0–16,5 баллов – мальнутриция [Ткачева и др., 2020].

Для выявления недержания мочи и кала использовали шкалу базовой повседневной активности (индекс Бартел), которая содержит соответствующие вопросы.

Констипационный синдром диагностировали при наличии менее 3 дефекаций в неделю (соответствующий вопрос был включён в разработанный опросник).

Для выявления сенсорных дефицитов использовали модуль «Сенсорные дефициты», который включал несколько вопросов для выявления дефицита зрения и/или слуха. При оценке сенсорных дефицитов рассматривали 3 градации: отсутствие дефицита, вероятный и определённый дефицит. Вероятным считали дефицит, если на вопрос «как вы видите/слышите?» участники отвечали «не очень хорошо», определённым считали дефицит при ответе «плохо».

Учитывали наличие падений в течение предшествующего года.

Хронической считали боль, продолжающуюся более 3 месяцев [Anand, 1996, Ткачева и др., 2021]. Для её выявления использовали модуль «Хроническая боль», который включал вопросы, касающиеся наличия, локализации и частоты хронического болевого синдрома, ограничений в повседневной жизни из-за боли. Для самооценки интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней использовали ВАШ со значениями от 0 (нет боли/минимальная боль) до 10 (максимальная/непереносимая боль) [Ткачева и др., 2020].

Наличие пролежней выявляли при осмотре кожных покровов.

2.7 Лабораторные исследования

Взятие крови осуществляли вакуум-контейнером из локтевой вены натощак в утренние часы, через 10–12 ч после приёма пищи. Лабораторные исследования проводили в тот же день в лаборатории INVITRO, в течение 4–6 ч после взятия крови.

Всем обследуемым выполняли клинический и биохимический анализы крови. Определяли содержание в крови глюкозы, HbA1c, общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинина, общего белка, альбумина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, тиреотропного гормона, ТЗ (трийодтиронина), витамина D, NT-proBNP.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [Levey et al, 2009].

2.8 Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков не проводили, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Количественные и качественные порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – 25-й процентиль; 75% – 75-й процентиль; качественные номинальные – в виде частот [n (%)]. В ряде случаев для наглядности при одинаковых значениях медианы переменные представлены одновременно как Me (25%; 75%) и $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена и бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных; пропущенные значения построчно удаляли. Для оценки диагностической ценности тестов использовали ROC-анализ; в качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-

кривой. Диагностические характеристики теста рассчитывали при помощи таблиц 2 x 2 по следующим формулам:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%;$$

$$\text{Прогностическая ценность положительного результата} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%;$$

$$\text{Прогностическая ценность отрицательного результата} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{Диагностическая точность теста} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

где ИП – истинный положительный результат, ИО – истинный отрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат.

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

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика участников исследования

В исследование включили 430 человек (98 мужчин, 332 женщины) в возрасте от 90 до 104 лет. Медиана возраста – 92 года, около 2% участников были старше 100 лет, среди обследуемых значительно преобладали женщины [Исаев и др., 2022, Исаев и др., 2024] (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика участников исследования (n=430) [Исаев и др., 2022, Исаев и др., 2024].

Показатель	Количество Пациентов	Значение
Мужской пол/женский пол, n (%)	430	98 (22,8%)/332 (77,2%)
Возраст, годы [Me (25%; 75%)]	430	92 (91; 94)
Возрастные группы, n (%): 90–94 года 95–99 лет 100–104 года	430	346 (80,4%) 76 (17,7%) 8 (1,9%)
Семейное положение, n (%): Женат/замужем Вдовый/ая В разводе Холост/не замужем Брак без регистрации	392	28 (7,1%) 304 (77,5%) 25 (6,4%) 30 (7,7%) 5 (1,3%)
Наличие детей, n (%)	430	357 (83%)
Образование, n (%): Начальное Среднее Среднее специальное Высшее	394	77 (19,5%) 97 (24,6%) 85 (21,6%) 120 (30,5%)

Показатель	Количество Пациентов	Значение
Высшее + учёная степень		15 (3,8%)
Наличие инвалидности, n (%)	386	362 (93,8%)
Группа инвалидности, n (%):		
1	362	113 (31,2%)
2		238 (65,7%)
3		11 (3,1%)
Рост, м [Ме (25%; 75%)]	357	1,60 (1,52; 1,67)
Вес, кг [Ме (25%; 75%)]	366	64 (53; 74)
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (25%; 75%)]	354	24,8 (22,0; 28,1)
Масса тела, n (%):		
Дефицит массы тела	354	17 (4,8%)
Нормальная масса тела		165 (46,6%)
Избыток массы тела		121 (34,2%)
Ожирение		51 (14,4%)
Окружность талии, см [Ме (25%; 75%)]	301	92 (84; 100)
Абдоминальное ожирение, n (%)	301	206 (68,4%)
Систолическое АД, мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]	384	130 (120; 143)
Систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., n (%)	384	136 (35,4%)
Систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст., n (%)	384	59 (15,4%)
Диастолическое АД, мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]	375	73 (70; 80)
Диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., n (%)	375	37 (9,9%)
Диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст., n (%)	375	10 (2,7%)
Пульсовое АД, мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]	375	55 (48; 70)
ЧСС, уд/мин [Ме (25%; 75%)]	358	70 (64; 76)
ЧСС >80 уд/мин, n (%)	358	44 (12,3%)

Как следует из таблицы 1, подавляющее большинство долгожителей были вдовыми и имели детей. Почти у половины обследуемых был низкий уровень образования: так, каждый пятый участник имел начальное образование, каждый четвёртый – среднее [Исаев и др., 2022, Исаев и др., 2024]. Почти 5% обследуемых имели дефицит массы тела, у большинства (47%) был нормальный вес, доля лиц с

ожирением составила 14%, при этом абдоминальное ожирение выявлено в 68% случаев. Медианы систолического и диастолического АД и ЧСС соответствовали норме, однако значения систолического АД превышали 140 мм рт. ст. у 35% долгожителей, а значения диастолического АД превышали 90 мм рт. ст. у 10% долгожителей.

Во всех возрастных категориях количество мужчин и женщин оказалось сопоставимым, при этом среди участников старше 100 лет не было мужчин [Исаев и др., 2023] (Рисунок 1).

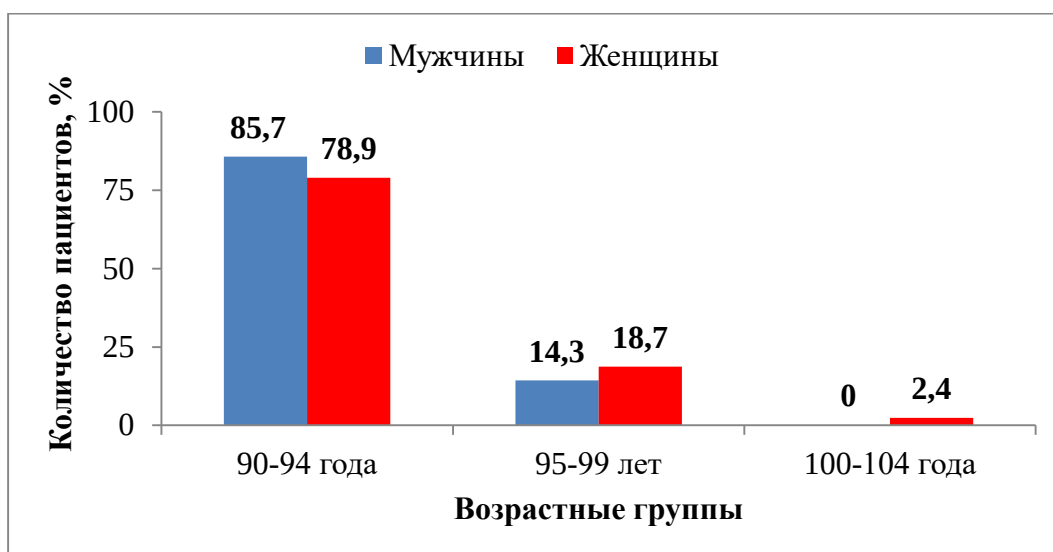


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу и возрастным группам (n=430)

В таблице 2 представлена характеристика образа жизни участников исследования.

Таблица 2 – Характеристика образа жизни участников исследования (n=430)

Показатель	Количество пациентов	Значение
Статус курения, n (%):	377	
Никогда не курил		315 (83,6%)
Курил, но прекратил		60 (15,9%)
Продолжает курить		2 (0,5%)
Возраст начала курения, годы [Me (25%; 75%)]	50	17 (13; 18)
Возраст прекращения курения, годы [Me (25%; 75%)]	47	40 (25; 60)
Стаж курения, годы [Me (25%; 75%)]	47	23 (5; 43)

Показатель	Количество пациентов	Значение
Самооценка уровня физической активности, n (%):	405	
Не встаёт с кровати		107 (26,4%)
Ходит по квартире, но не выходит из дома		98 (24,2%)
Выходит из дома по необходимости		47 (11,6%)
Ходит на прогулки		106 (26,2%)
Дополнительная физическая активность		47 (11,6%)
Религиозные убеждения, n (%):	359	
Атеизм		102 (28,4%)
Православие		234 (65,2%)
Ислам		3 (0,8%)
Христианство (кроме православия)		12 (3,3%)
Другие		6 (1,7%)
Отказ от ответа		2 (0,6%)

Из таблицы 2 видно, что подавляющее большинство долгожителей никогда не курили. На момент включения в исследование продолжали курить всего 0,5% обследуемых. Для долгожителей в целом характерен очень низкий уровень физической активности: так, каждый четвёртый пациент прикован к кровати, а каждый четвёртый не выходит из дома. Только четверть обследуемых выходит на прогулки и ещё 12% занимаются дополнительными физическими упражнениями. Характеристика трудовой деятельности долгожителей отражена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика трудовой деятельности участников исследования (n=430)

Показатель	Количество пациентов	Значение
Возраст начала работы, годы [Me (25%; 75%)]	312	16 (14; 18)
Возраст начала работы ≤16 лет, n (%)	312	184 (59%)
Возраст прекращения работы, годы [Me (25%; 75%)]	289	60 (55; 70)
Возраст прекращения работы ≥75 лет, n (%)	289	42 (14,5%)
Возраст прекращения работы ≥90 лет, n (%)	289	4 (1,4%)

Показатель	Количество пациентов	Значение
Длительность трудового стажа, годы [Me (25%; 75%)]	268	43 (39; 53)
Длительность трудового стажа ≥ 50 лет, n (%)	268	90 (33,6%)
Характер работы, n (%):	376	
Преимущественно физический		115 (30,6%)
Преимущественно умственный		159 (42,3%)
И умственный, и физический		102 (27,1%)
Наличие производственных вредностей, n (%)	364	69 (19%)
Причина прекращения работы, n (%):	322	
Достижение пенсионного возраста		166 (51,6%)
Плохое состояние здоровья/инвалидность		70 (21,7%)
Уход за членом семьи		11 (3,4%)
Отсутствие нужды в заработке		1 (0,3%)
Решение вести домашнее хозяйство и заботиться о семье		16 (5%)
Уволили/сократили		22 (6,8%)
Родственники против работы		6 (1,9%)
Устал, надоело работать		20 (6,2%)
Другое		10 (3,1%)

Как ясно из таблицы 3, почти 60% долгожителей начали трудовую деятельность в возрасте ≤ 16 лет. Медиана возраста прекращения работы составила 60 лет, при этом 15% обследуемых прекратили работу в возрасте ≥ 75 лет, в т. ч. около 1,5% – в возрасте ≥ 90 лет. У каждого третьего участника длительность трудового стажа превысила 50 лет. Наиболее частыми причинами прекращения работы были достижение пенсионного возраста (52%) и плохое состояние здоровья/инвалидность (22%).

Информация о принимаемых нейротропных препаратах была доступна у 391 (94%) из 430 участников. Практически каждый шестой (16,1%) из них получает нейротропные ЛС. В таблице 4 представлена частота применения нейротропных ЛС.

Таблица 4 – Частота применения нейротропных ЛС у институализированных долгожителей

Группа ЛС/ЛС	N	n	%
Мемантин	391	47	12,0
Антидепрессанты	391	9	2,3
Антихолинэстеразные ЛС	391	7	1,8

Из таблицы 4 ясно, что из нейротропных ЛС чаще всего долгожители принимали мемантин (12%), реже всего антихолинэстеразные ЛС (1,8%) [Исаев и др., 2022].

3.2 Анализ частоты выявления и оценка медикаментозной терапии нейрогериатрических синдромов (деменции, и депрессии)

У части обследуемых нейропсихологическое тестирование выполнено не в полном объёме по ряду причин: 1. выраженный дефицит зрения/отсутствие очков; 2. тяжёлая деменция; 3. нежелание/отказ. Анализ данных причин не проводился, поскольку это не было предусмотрено протоколом исследования. Деменция диагностирована у 69% исследуемых [Исаев и др, 2022]. В возрастной группе 90-94 лет частота выявления деменции составляла 63,5%, в группе 95-99 лет была 72,1, а у столетних в 100% случаев. Среди женщин частота выявления деменции составила 73,1%, а среди мужчин 56,1% [Исаев и др, 2022].

Тест «5 слов» выполнили у 374 (87%) из 430 обследуемых. Сумма набранных баллов варьировала от 0 до 10 (медиана 5; интерквартильный размах 2–8). При этом 57,5% долгожителей имели гиппокампальный тип нарушений памяти, характеризующийся нарушением процесса запоминания [Исаев и др., 2022]. По

данным медицинской документации СУСО 18,1% пациентов имели диагноз БА [Исаев и др., 2022].

Результаты тестов рисования часов, литеральных и категориальных ассоциаций представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты тестов рисования часов, литеральных и категориальных ассоциаций у институализированных долгожителей

Тест	N	Баллы				Нормальный результат, %
		Минимум	Максимум	Медиана	25%–75%	
Рисование часов	331	0	10	4	0–7	8,2
Литеральные ассоциации	403	0	20	5	1–8	6,7
Категориальные ассоциации	405	0	29	5	2–10	8,1

Однофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение на 1 балл результата каждого теста, может ассоциироваться со снижением шансов развития деменции на 29–49%. Например, при увеличении на 1 балл показателя ТРЧ шанс развития деменции снижается на 49%, а такое же увеличение показателя БТЛД - на 34% [Исаев и др., 2022].

Оценку по ГШД выполнили у 351 исследуемого. Вероятная депрессия диагностирована у 67,2% долгожителей [Исаев и др., 2023].

Взаимосвязи между показателями, характеризующими нейрогериатрический статус долгожителей, изучили при помощи корреляционного анализа Спирмена, результаты которого представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Взаимосвязи между показателями, характеризующими нейрогериатрический статус институализированных долгожителей

Показатель	N	r	p
Сумма баллов по КШОПС			
Сумма баллов в тесте литеральных ассоциаций	403	0,70	<0,001

Сумма баллов в тесте категориальных ассоциаций	405	0,73	<0,001
Сумма баллов в тесте рисования часов	331	0,75	<0,001
Сумма баллов в тесте «5 слов»	374	0,81	<0,001
Сумма баллов по шкале ГШД	351	-0,21	<0,001
Сумма баллов по шкале ГШД			
Сумма баллов в тесте литеральных ассоциаций	335	-0,18	0,001
Сумма баллов в тесте категориальных ассоциаций	337	-0,20	<0,001
Сумма баллов в тесте рисования часов	271	-0,22	<0,001
Сумма баллов в тесте «5 слов»	314	-0,24	<0,001

Примечание: КШОПС - Краткая шкала оценки психического статуса, ГШД - Гериатрическая шкала депрессии

Из таблицы 6 видно, что были выявлены умеренные и сильные корреляции между суммой баллов по КШОПС и другим шкалам, оценивающим когнитивные функции, а также слабые корреляции с суммой баллов по ГШД. В свою очередь, сумма баллов по ГШД отрицательно коррелировала со всеми шкалами, оценивающими когнитивные функции.

Результаты сравнительного анализа частоты депрессии в зависимости от наличия или отсутствия деменции показаны в таблице 7.

Таблица 7 – Частота депрессии в зависимости от наличия или отсутствия деменции у институционализированных долгожителей

Показатель	N	Деменция (n=298)	Нет деменции (n=132)	p
Депрессия	351	163 (74,1%)	73 (55,7%)	<0,001
Депрессия:				
Нет депрессии		57 (25,9%)	58 (44,3%)	<0,001
Лёгкая	351	41 (18,6%)	35 (26,7%)	0,075
Умеренная		83 (37,7%)	24 (18,3%)	<0,001
Тяжёлая		39 (17,7%)	14 (10,7%)	0,075

У исследуемых с деменцией оказалась существенно выше частота депрессии. Среди исследуемых с деменцией была выше доля лиц с умеренной и тяжёлой депрессией.

Результаты сравнительного анализа частоты деменции в зависимости от наличия или отсутствия депрессии показаны в таблице 8.

Таблица 8 – Частота деменции в зависимости от наличия или отсутствия депрессии у институализированных долгожителей

Показатель	N	Депрессия (n=236)	Нет депрессии (n=115)	p
Деменция	351	163 (69,1%)	57 (49,6%)	0,001

У исследуемых с депрессией оказалась существенно выше частота деменции.

Взаимосвязи между деменцией и депрессией изучили при помощи регрессионного анализа (Таблица 9).

Таблица 9 – Ассоциации между деменцией и депрессией у институализированных долгожителей

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Депрессия	351	2,27	1,44-3,59	<0,001	2,10	1,32-3,36	0,002
Депрессия: 1 – нет депрессии 2 – лёгкая 3 – умеренная 4 – тяжёлая	351	1,60	1,29-1,98	<0,001	1,56	1,26-1,93	<0,001

Примечание: зависимая переменная: деменция

Наличие депрессии ассоциируется с повышением шансов иметь деменцию в 2,3 раза. При анализе депрессии как ранговой переменной было установлено, что увеличение значений данных показателей на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «лёгкая депрессия» в категорию «умеренная депрессия») шансы иметь деменцию увеличиваются в 1,6 раза [Исаев и др., 2023].

Далее проанализировали ассоциации между тяжестью депрессии и деменции при помощи однофакторного регрессионного анализа, где отсутствие депрессии рассматривали как референсную категорию с ОШ = 1,0, с которой сравнивали другие градации депрессии.

Ассоциации между тяжестью депрессии и деменцией показаны в таблице 10.

Таблица 10 – Ассоциации между тяжестью депрессии и деменцией у институтизированных долгожителей (n=351)

Показатель	N	ОШ	95% ДИ	p
Нет депрессии	115	1,00*	–	–
Лёгкая депрессия	76	1,19	0,67–2,13	0,553
Умеренная депрессия	107	3,52	1,96–6,30	<0,001
Тяжёлая депрессия	53	2,84	1,39–5,78	0,004

Примечание: зависимая переменная: деменция

*референсная категория

По сравнению с отсутствием депрессии наличие лёгкой депрессии не ассоциировалось с повышением шансов иметь деменцию. У пациентов с умеренной и тяжёлой депрессией шансы иметь деменцию были выше соответственно в 3,5 и 2,8 раза.

Антидементную терапию получали 11,1% от общего количества пациентов с синдромом деменции, при этом 10,4% получали мемантин и только 0,7% антихолинэстеразные ЛС. Антидепрессанты получали 2,7% пациентов с вероятной депрессией.

3.3 Анализ наличия и характера взаимосвязей между нейрогериатрическими и другими гериатрическими синдромами

КБТФФ выполнена у 417 (97%) человек. Сумма баллов варьировала от 0 до 12 (медиана 1; интерквартильный размах 0–4). Распределение пациентов в зависимости от суммы набранных баллов показано на рисунке 2.

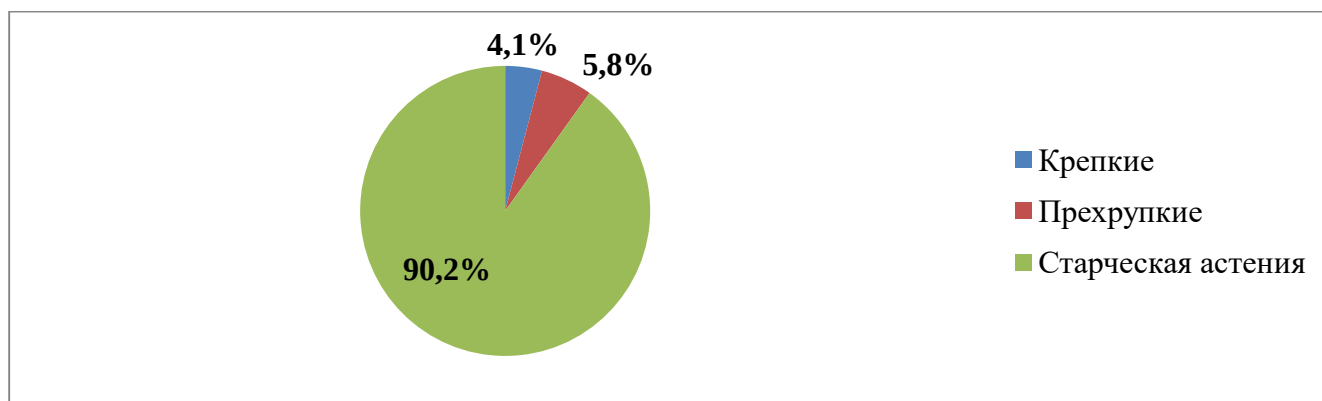


Рисунок 2 – Распределение институализированных долгожителей в зависимости от суммы баллов КБТФФ (n=417)

По данным КБТФФ 5,8% долгожителей соответствовали статусу «преастения», у 90,2% была вероятная старческая астения и только 4,1% были крепкими [Исаев и др., 2023].

Оценка по шкале базовой повседневной активности проведена у 427 (99,3%) исследуемых. Величина индекса Бартел варьировала от 0 до 100 (медиана 70; интерквартильный размах 30–90). Распределение пациентов в зависимости от величины индекса Бартел отражено на рисунке 3.

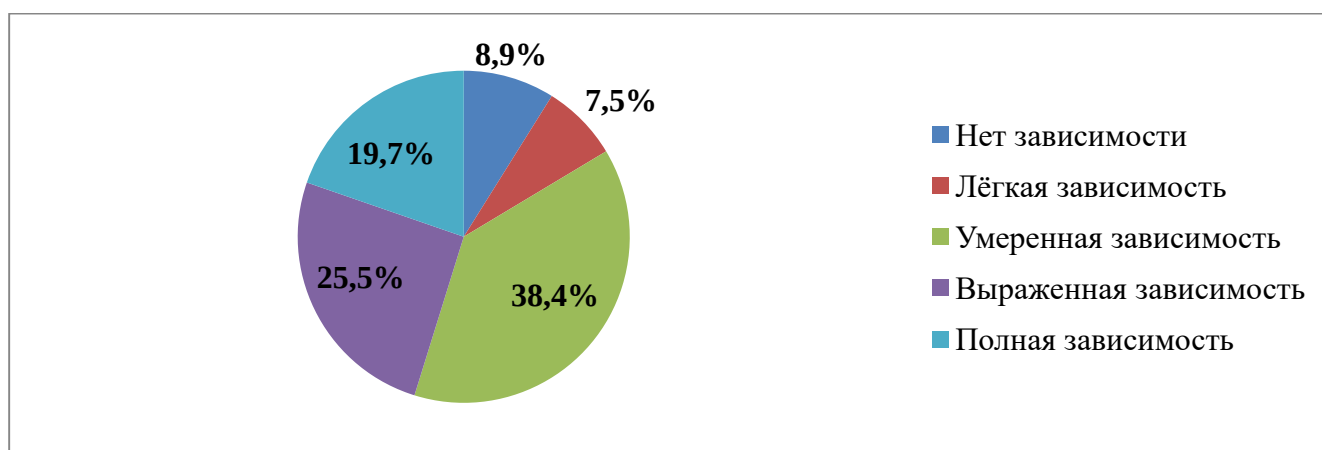


Рисунок 3 – Распределение институализированных долгожителей в зависимости от величины индекса Бартел (n=427)

Как видно из рисунка 3, только 9% долгожителей оказались независимыми от посторонней помощи. Каждый пятый обследуемый был полностью зависим от

посторонней помощи, у каждого четвёртого была выраженная зависимость. При оценке отдельных компонентов шкалы базовой повседневной активности было выявлено, что наиболее часто долгожители нуждались в посторонней помощи при принятии ванны (79,4%) и подъёме по лестнице (50,8%) [Исаев и др., 2023].

Оценка по шкале инструментальной функциональной активности Лоутон выполнена у 429 (99,8%) исследуемых. Сумма баллов по шкале Лоутон варьировала от 0 до 8 (медиана 1; интерквартильный размах 0–3). Инструментальная зависимость в повседневной жизни выявлена у 408 (95,1%) человек. При анализе компонентов шкалы Лоутон было выявлено, что чаще всего обследуемые нуждались в посторонней помощи при пользовании телефоном (52%) [Исаев и др., 2023].

Оценка нутритивного статуса при помощи КШОП выполнена у всех обследуемых (Рисунок 4). Сумма баллов по шкале КШОП варьировала от 3,0 до 29,0 (медиана 21,5; интерквартильный размах 17,5–24,0).

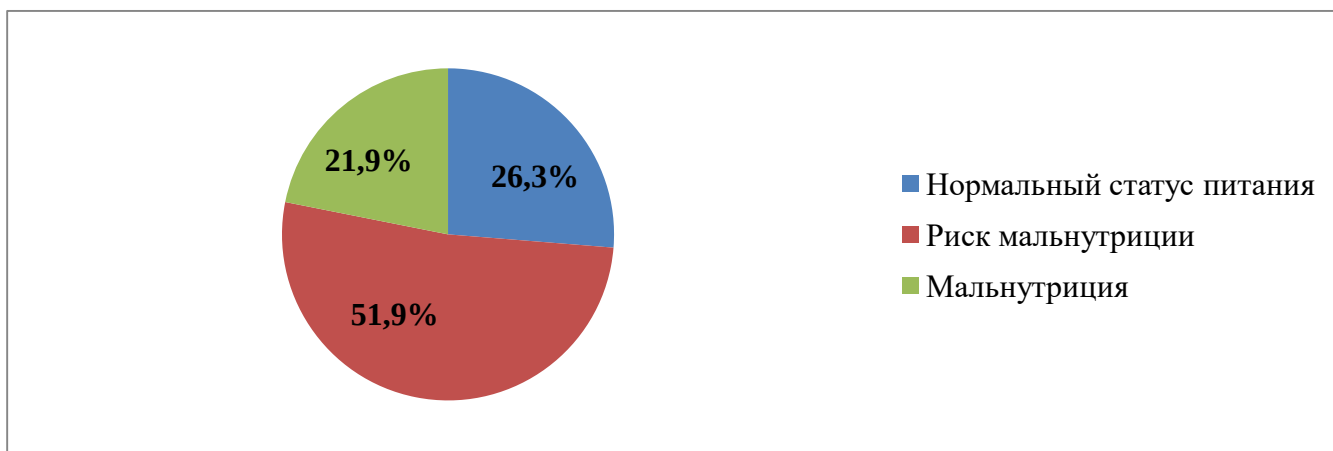


Рисунок 4 – Распределение институализированных долгожителей (n=430)

Как ясно из рисунка 4, только четверть долгожителей имели нормальный статус питания, у половины был риск мальнотриции, ещё у четверти обследуемых обнаружена мальнотриция [Исаев и др., 2023].

Частота выявленных ГС продемонстрирована в таблице 11.

Таблица 11 – Частота гериатрических синдромов у институализированных долгожителей

Гериатрический синдром	N	n	%
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	429	408	95,1
Базовая зависимость в повседневной жизни	427	389	91,1
Старческая астения	417	376	90,2
Недержание мочи	427	290	67,9
Хронический болевой синдром	430	235	54,7
Сенсорный дефицит (любой)	378	184	48,7
Констипационный синдром	306	122	39,9
Дефицит слуха	381	135	35,4
Падения за предшествующий год	393	138	35,1
Недержание кала	427	148	34,7
Дефицит зрения	380	103	27,1
Мальнутриция	430	94	21,9
Пролежни	408	12	2,9

Наиболее распространёнными ГС были инструментальная (95%) и базовая (91%) зависимость в повседневной жизни и СА (90%), наименее распространённым – пролежни (2,9%) [Исаев и др., 2023].

Проведен анализ ассоциаций между деменцией и другими ГС. Результаты сравнительного анализа частоты ГС в зависимости от наличия или отсутствия деменции показаны в таблице 12 [Исаев и др., 2023].

Таблица 12 – Частота гериатрических синдромов в зависимости от наличия или отсутствия деменции у институализированных долгожителей

Показатель, n (%)	N	Деменция (n=298)	Нет деменции (n=132)	p
Хронический болевой синдром	430	149 (50%)	86 (65,2%)	0,004
Старческая астения	417	274 (95,8%)	102 (77,9%)	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	427	284 (96,3%)	105 (79,5%)	<0,001
Инструментальная зависимость	429	292 (98,3%)	116 (87,9%)	<0,001

в повседневной жизни				
Недержание мочи	427	222 (75,3%)	68 (51,5%)	<0,001
Падения за предшествующий год	393	87 (33,3%)	51 (38,6%)	0,315
Сенсорный дефицит (любой)	378	137 (55,5%)	47 (35,9%)	<0,001
Дефицит слуха	381	100 (40%)	35 (26,7%)	0,013
Мальнутриция	430	86 (28,9%)	8 (6,1%)	<0,001
Дефицит зрения	380	82 (32,9%)	21 (16%)	<0,001
Недержание кала	427	136 (46,1%)	12 (9,1%)	<0,001
Пролезни	408	7 (2,5%)	5 (3,8%)	0,532
Констипационный синдром	306	75 (41,2%)	47 (37,9%)	0,634

У исследуемых с деменцией оказалась существенно выше частота большинства ГС. Различий по частоте выявления пролежней, констипационного синдрома и падений между пациентами с наличием и отсутствием деменции выявлено не было, а частота хронического болевого синдрома оказалась ниже у лиц с деменцией.

Взаимосвязи между деменцией и ГС также оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали деменцию, а в качестве независимых – ГС (Таблица 13) [Исаев и др., 2023].

Таблица 13 – Ассоциации между деменцией и гериатрическими синдромами у институализированных долгожителей

Гериатрические синдромы	N	ОШ	95% ДИ	p
Хронический болевой синдром	430	0,54	0,35–0,82	0,004
Дефицит слуха	381	1,83	1,15–2,90	0,011
Сенсорный дефицит (любой)	378	2,23	1,44–3,44	<0,001
Дефицит зрения	380	2,57	1,50–4,40	0,001
Недержание мочи	427	2,86	1,86–4,41	<0,001
Мальнутриция	430	6,29	2,95–13,41	<0,001
Старческая астения	417	6,49	3,19–13,21	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	427	6,64	3,18–13,86	<0,001

Инструментальная зависимость в повседневной жизни	429	8,06	2,88–22,50	<0,001
Недержание кала	427	8,55	4,53–16,16	<0,001

Примечание: зависимая переменная: деменция

Наличие всех ГС, за исключением хронического болевого синдрома, ассоциируется с повышением шансов иметь деменцию в 1,7–8,6 раза [Исаев и др., 2023]. У пациентов с хронической болью шансы иметь депрессию были ниже на 46%, что, вероятно, связано с неадекватной оценкой боли пациентами из-за снижения критики при когнитивных нарушениях.

Для поиска ГС, независимо ассоциированных с наличием деменции, был выполнен многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол, где в качестве зависимой переменной рассматривали деменцию, а в качестве независимых – ГС. В многофакторную регрессионную модель, помимо возраста и пола, включили ГС с уровнем значимости $p < 0,05$ по результатам однофакторного анализа. 4 из включенных ГС были независимо ассоциированы с наличием деменции с ОШ от 2,3 до 4,4, а увеличение возраста на каждый 1 год соотносится с повышением шансов иметь деменцию на 15% (Таблица 14) [Исаев и др., 2023].

Таблица 14 Ассоциации между деменцией и гериатрическими синдромами у институализированных долгожителей

Гериатрические синдромы	ОШ	95% ДИ	p
Возраст (за каждый 1 год)	1,15	1,04–1,28	0,007
Сенсорный дефицит (любой)	2,26	1,25–4,09	0,007
Мальнутриция	2,68	1,10–6,52	0,030
Недержание кала	4,37	2,14–8,90	<0,001
Старческая астения	4,23	1,96–9,09	<0,001

Примечание: зависимая переменная: деменция

Результаты сравнительного анализа частоты ГС в зависимости от наличия или отсутствия депрессии показаны в таблице 15 [Исаев и др., 2023].

Таблица 15 – Частота гериатрических синдромов в зависимости от наличия или отсутствия депрессии у институализированных долгожителей

Показатель, n (%)	N	Депрессия (n=236)	Нет депрессии (n=115)	p
Хронический болевой синдром	351	160 (67,8%)	59 (51,3%)	0,003
Старческая астения	345	219 (94,4%)	86 (76,1%)	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	350	221 (93,6%)	91 (79,8%)	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	351	224 (94,9%)	106 (92,2%)	0,309
Недержание мочи	350	159 (67,4%)	59 (51,8%)	0,005
Падения за предшествующий год	343	88 (37,9%)	41 (36,9%)	0,859
Сенсорный дефицит (любой)	347	124 (53,4%)	44 (38,3%)	0,008
Дефицит слуха	347	93 (40,1%)	28 (24,3%)	0,004
Мальнутриция	351	39 (16,5%)	10 (8,7%)	0,047
Дефицит зрения	349	68 (29,1%)	24 (20,9%)	0,103
Недержание кала	350	61 (25,8%)	19 (16,7%)	0,055
Пролежни	329	7 (3,2%)	4 (3,6%)	1,0
Констипационный синдром	290	85 (44,3%)	32 (32,7%)	0,056

У исследуемых с депрессией оказалась значительно выше частота некоторых ГС: хронической боли, СА, базовой зависимости в повседневной жизни, недержания мочи, дефицита слуха, любого сенсорного дефицита и мальнутриции, а также отмечена тенденция к более высокой частоте недержания кала и констипационного синдрома. Различий по частоте выявления инструментальной зависимости в повседневной жизни, пролежней, дефицита зрения и падений между пациентами с наличием и отсутствием депрессии выявлено не было [Исаев и др., 2023].

Взаимосвязи между депрессией и ГС также оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали депрессию, а в качестве независимых – ГС (таблица 16) [Исаев и др., 2023].

Таблица 16 – Ассоциации между депрессией и гериатрическими синдромами у институализированных долгожителей

Гериатрические синдромы	N	ОШ	95% ДИ	p
Сенсорный дефицит (любой)	347	1,85	1,17–2,92	0,008
Недержание мочи	350	1,93	1,22–3,04	0,005
Хронический болевой синдром	351	2,00	1,27–3,15	0,003
Дефицит слуха	347	2,08	1,26–3,43	0,004
Базовая зависимость в повседневной жизни	350	3,72	1,86–7,46	<0,001
Старческая астения	345	5,29	2,61–10,73	<0,001

Зависимая переменная: депрессия

Из таблицы 16 следует, что наличие представленных ГС ассоциируется с повышением шансов иметь депрессию в 1,8–5,3 раза [Исаев и др., 2023].

Для поиска ГС, независимо ассоциированных с наличием депрессии, выполнили многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол, где в качестве зависимой переменной рассматривали депрессию, а в качестве независимых – ГС с уровнем значимости $p < 0,05$ по данным однофакторного анализа; результаты отражены в таблице 17 [Исаев и др., 2023].

Таблица 17 – Ассоциации между депрессией и гериатрическими синдромами у институализированных долгожителей (n=341)

Гериатрические синдромы	ОШ	95% ДИ	p
Хронический болевой синдром	1,89	1,16–3,08	0,010
Дефицит слуха	2,20	1,29–3,74	0,004
Синдром старческой астении	5,33	2,56–11,12	<0,001

Как видно из таблицы 17, наличие хронической боли, дефицита слуха и СА независимо ассоциировано с наличием депрессии с ОШ от 1,9 до 5,3 [Исаев и др., 2023].

3.4 Анализ диагностической значимости когнитивных тестов и апробация опросника для самооценки когнитивных функций

Проведен анализ возможности применения опросника по самооценке когнитивных функций для скрининга деменции (Таблица 18) [Исаев и др., 2022].

Таблица 18 Показатели опросника по самооценке когнитивных функций у институализированных долгожителей (n=430)

№	Вопрос	Деменция		p
		да	нет	
1	Беспокоят ли вас расстройства памяти?	65,9	74,0	0,106
2	Имеются ли нарушения кратковременной памяти (на недавние события)?	73,2	71,0	0,639
3	Страдает ли память на отдалённые события?	51,4	22,3	<0,001
4	Были ли у родственников проблемы с памятью (переставали ли узнавать близких)?	12,5	13,0	0,876
5	Стало ли сложно подбирать слова при разговоре?	55,7	34,6	<0,001
6	Стало ли сложно ориентироваться в малознакомой местности?	57,2	27,1	<0,001

Из таблицы 18 видно, что пациенты с деменцией значительно чаще положительно отвечали на вопросы третий, пятый и шестой вопросы опросника. При этом пациенты с наличием и отсутствием деменции одинаково часто предъявляли жалобы на расстройства памяти в целом и кратковременной памяти в частности (первый и второй вопросы), соответственно, данные вопросы не могут быть использованы для скрининга деменции.

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали наличие деменции, а в качестве независимых – ответы на третий, пятый и шестой вопросы опросника, показал, что положительный ответ на эти вопросы повышает шансы иметь деменцию в 2,4–3,7 раза (таблица 19) [Исаев и др., 2022].

Таблица 19 – Шансы иметь деменцию при положительном ответе на вопросы опросника по самооценке когнитивных функций у институализированных долгожителей (n=430)

№	Вопрос	N	ОШ	95% ДИ	p
3	Страдает ли память на отдалённые события?	414	3,69	2,29–5,92	<0,001
5	Стало ли сложно подбирать слова при разговоре?	412	2,37	1,54–3,65	<0,001
6	Стало ли сложно ориентироваться в малознакомой местности?	393	3,59	2,27–5,68	<0,001

Последующий многофакторный анализ с поправкой на возраст и пол (n=367) продемонстрировал, что прогностической значимостью обладают только третий (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,48–4,24; p=0,001) и шестой (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,49–4,10; p<0,001) вопросы опросника, положительный ответ на которые увеличивает шансы иметь деменцию в 2,5 раза [Исаев и др., 2022].

Поскольку в работе деменция была диагностирована при помощи комплексной нейропсихологической оценки и анализа функциональной активности, которую рассматривали как эталон, это позволило оценить диагностическую значимость КШОПС для выявления деменции у институализированных долгожителей.

ROC-анализ продемонстрировал, что площадь под ROC-кривой составила 0,993 (95% ДИ 0,989–0,998), p<0,001, отрезное значение $\leq 23,5$ баллов (что соответствует значению КШОПС ≤ 23 баллов, поскольку, во-первых, сумма баллов по КШОПС всегда представлена целым числом и, во-вторых, в программе SPSS отрезное значение рассчитывается как среднее между двумя последовательными показателями, т. е. между 23 и 24 баллами), чувствительность 97,6%, специфичность 91,7%, прогностическая ценность положительного результата 96,4%, прогностическая ценность отрицательного результата 94,6%. Величина площади под ROC-кривой, равная 0,993, указывает на отличное качество модели. Таким образом, у долгожителей, проживающих в СУСО, сумма баллов по КШОПС ≤ 23 свидетельствует о наличии деменции с чувствительностью 98% и специфичностью 92%.

Для сравнения была проанализирована диагностическая ценность других возможных отрезных значений КШОПС от 19 до 25 баллов включительно (таблица 20).

Таблица 20 – Диагностическая ценность отрезных значений Краткой шкалы оценки психического статуса от 19 до 25 баллов включительно у институализированных долгожителей (n=430)

Отрезное значение суммы баллов КШОПС	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность теста	
			Сумма ИП и ИО результатов	% от общего числа
≤19	75,8	100,0	358	83,3
≤20	82,5	100,0	378	87,9
≤21	86,5	100,0	390	90,7
≤22	91,9	98,5	404	94,0
≤23	97,6	91,7	412	95,8
≤24	100,0	77,4	400	93,0
≤25	100,0	65,4	384	89,3

Как следует из таблицы 20, отрезное значение ≤23 баллов по КШОПС обладает наиболее оптимальными значениями чувствительности и специфичности при максимальной диагностической точности теста [Исаев и др., 2022].

3.5 Определение факторов, независимо ассоциированных с нейрогериатрическими синдромами у долгожителей

Для оценки факторов риска деменции сначала был проведен сравнительный анализ демографических, антропометрических, социальных и клинических показателей в зависимости от наличия или отсутствия деменции, после чего

взаимосвязи данных показателей оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа.

В таблице 21 представлены результаты сравнительного анализа демографических, антропометрических, социальных и клинических показателей в зависимости от наличия или отсутствия деменции.

Таблица 21 – Демографические, антропометрические, социальные и клинические показатели в зависимости от наличия или отсутствия деменции у институализированных долгожителей

Показатель	N	Деменция (n=298)	Нет деменции (n=132)	P
Возраст, годы	430			
Me (25%; 75%)		92 (91; 94)	92 (90; 93)	0,011
M ± SD		92,87 ± 2,72	92,05 ± 1,92	
Женский пол, n (%)	430	243 (81,5%)	89 (67,4%)	0,001
Рост, м [Me (25%; 75%)]	357	1,58 (1,50; 1,65)	1,62 (1,56; 1,69)	0,001
Масса тела, кг [Me (25%; 75%)]	366	62 (51,1; 73,4)	69 (60; 75)	0,001
ИМТ, кг/м ² [Me (25%; 75%)]	354	24,4 (21,4; 28,0)	25,8 (23,1; 28,4)	0,046
Масса тела, n (%):	354			
Дефицит		11 (4,7%)	6 (5%)	0,901
Норма		119 (50,9%)	46 (38,3%)	0,025
Избыток		70 (29,9%)	51 (42,5%)	0,018
Ожирение		34 (14,5%)	17 (14,2%)	0,927
ОТ, см [Me (25%; 75%)]	301	90 (80; 100)	95 (86; 102)	0,007
Абдоминальное ожирение	301	119 (63,3%)	87 (77%)	0,013
ПАД, мм рт. ст. [Me (25%; 75%)]	375	55 (46; 70)	60 (50; 73)	0,046
Образование, n (%):	394			
Начальное		63 (24%)	14 (10,6%)	0,001
Среднее		72 (27,5%)	25 (18,9%)	0,063
Средне-специальное		55 (21%)	30 (22,7%)	0,693
Высшее		64 (24,4%)	56 (42,4%)	<0,001
Высшее + учёная степень		8 (3,1%)	7 (5,3%)	0,271

Из таблицы 21 следует, что пациенты с деменцией были несколько старше, среди них было больше женщин, они были ниже ростом, имели более низкие массу тела, значения ОТ и ИМТ, среди них было больше лиц с нормальной массой тела и меньше – с избыточным весом и абдоминальным ожирением. У пациентов с деменцией был ниже уровень образования: среди них было больше лиц с начальным образованием и меньше – с высшим, а также имелась тенденция к более высокой частоте среднего образования. Различий по уровню систолического и диастолического АД между пациентами с деменцией и без таковой не было, однако уровень пульсового АД оказался ниже у больных с деменцией. Пациенты с наличием и отсутствием деменции не различались по семейному положению, наличию детей и инвалидности.

Взаимосвязи между демографическими, антропометрическими, социальными и клиническими показателями и деменцией оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали деменцию, а в качестве независимых – демографические, антропометрические, социальные и клинические показатели (Таблица 22).

Таблица 22 – Ассоциации между демографическими, антропометрическими, социальными и клиническими показателями и деменцией у институализированных долгожителей

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст (за каждый 1 год)	430	1,16	1,05-1,27	0,002	–	–	–
Женский пол	430	2,14	1,34-3,41	0,001	2,10	1,31-3,36	0,002
Нормальная масса тела	354	1,67	1,06-2,61	0,026	1,76	1,11-2,79	0,016

Избыточная масса тела	354	0,58	0,37- 0,91	0,019	0,49	0,29- 0,82	0,006
Абдоминальное ожирение	301	0,52	0,30- 0,88	0,014	0,45	0,26- 0,80	0,006
Начальное образование	394	2,67	1,43- 4,97	0,002	2,80	1,48- 5,29	0,002
Высшее образование ± учёная степень	394	0,42	0,27- 0,64	<0,001	0,45	0,29- 0,71	0,001
Образование как ранговая переменная: 1 – начальное 2 – среднее 3 – средне-специальное 4 – высшее 5 – высшее + учёная степень	394	0,65	0,54- 0,79	<0,001	0,67	0,55- 0,81	<0,001

Зависимая переменная: деменция

Как видно из таблицы 22, увеличение возраста на каждый 1 год повышало шансы иметь деменцию на 16%, а у женщин шансы иметь деменцию были выше в 2,1 раза, чем у мужчин. У лиц с нормальной массой тела шансы иметь деменцию были выше на 67%, тогда как у лиц с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением, напротив, – ниже на 42% и 48% соответственно. У долгожителей с начальным образованием шансы иметь деменцию были выше в 2,7 раза, с высшим образованием, наоборот, – на 58% ниже. При анализе уровня образования как ранговой переменной обнаружили, что увеличение значения показателя на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «начальное образование» в категорию «среднее образование») ассоциируется со снижением шансов иметь деменцию на 35%.

Также был проведен сравнительный анализ характеристик образа жизни и трудовой деятельности долгожителей в зависимости от наличия или отсутствия деменции, с последующей оценкой взаимосвязи данных показателей при помощи однофакторного регрессионного анализа.

В таблице 23 представлен сравнительный анализ характеристик образа жизни и трудовой деятельности обследуемых в зависимости от наличия или отсутствия деменции.

Таблица 23 – Характеристики образа жизни и трудовой деятельности институализированных долгожителей

Показатель	N	Деменция (n=298)	Нет деменции (n=132)	p
Статус курения, n (%):	377			
Никогда не курил		211 (86,1%)	104 (78,8%)	0,067
Курил, но прекратил		33 (13,5%)	27 (20,5%)	0,077
Продолжает курить		1 (0,4%)	1 (0,8%)	1,0
Возраст начала курения, годы [Me (25%; 75%)]	50	14 (11; 18)	17 (15; 20)	0,005
Возраст прекращения курения, годы [Me (25%; 75%)]	47	54,5 (33,5; 69)	35 (25; 50)	0,022
Стаж курения, годы [Me (25%; 75%)]	47	37,5 (17,5; 56)	15 (4; 36)	0,004
Возраст прекращения работы, годы [Me (25%; 75%)]	289	59,5 (55; 65)	61 (55; 70)	0,010
Длительность трудового стажа ≥ 50 лет, n (%)	268	41 (28,3%)	49 (39,8%)	0,046
Самооценка уровня физической активности, n (%):	405			
Не встаёт с кровати		95 (34,8%)	12 (9,1%)	<0,001
Ходит по квартире, но не выходит из дома		71 (26%)	27 (20,5%)	0,221
Выходит из дома по необходимости		30 (11%)	17 (12,9%)	0,578
Ходит на прогулки		60 (22%)	46 (34,8%)	0,006
Дополнительная физическая активность		17 (6,2%)	30 (22,7%)	<0,001
Характер работы, n (%):	376			
Преимущественно физический		85 (34,6%)	30 (23,1%)	0,022
Преимущественно умственный		96 (39%)	63 (48,5%)	0,078
И умственный, и физический		65 (26,4%)	37 (28,5%)	0,672

Из таблицы 23 следует, что доля лиц, продолжающих курить, не различалась в зависимости от наличия или отсутствия деменции, при этом долгожители с деменцией и анамнезом курения начинали курить в более раннем возрасте, прекращали – в более старшем и закономерно имели более длительный стаж курения. Среди долгожителей с деменцией оказались меньше возраст прекращения работы и доля лиц с продолжительностью трудового стажа ≥ 50 лет, а также преобладали лица с преимущественно физическим характером работы и отмечена тенденция к меньшей пропорции лиц с преимущественно умственным характером работы.

Долгожители с деменцией и без таковой значительно различались по уровню физической активности. Так, среди пациентов с деменцией была больше доля лиц, не встающих с кровати, и, соответственно, меньше – тех, кто ходит на прогулки и имеет дополнительную физическую активность.

Пациенты с деменцией и без таковой не различались по религиозным убеждениям.

Взаимосвязи между показателями, характеризующими образ жизни и трудовую деятельность, и деменцией оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали деменцию, а в качестве независимых – характеристики образа жизни и трудовой деятельности (Таблица 24).

Таблица 24 – Ассоциации между показателями, характеризующими образ жизни и трудовую деятельность, и деменцией у институализированных долгожителей

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст начала курения (за каждый 1 год)	50	0,81	0,69-0,94	0,007	0,75	0,62-0,91	0,003
Возраст начала курения ≤ 14 лет	50	5,72	1,60-20,45	0,007	7,82	1,87-32,70	0,005

Возраст прекращения курения (за каждый 1 год)	47	1,03	1,00-1,07	0,029	1,04	1,01-1,08	0,017
Возраст прекращения курения ≥ 55 лет	47	5,75	1,45-22,78	0,013	9,53	1,77-51,38	0,009
Стаж курения (за каждый 1 год)	47	1,05	1,01-1,08	0,007	1,05	1,02-1,09	0,004
Стаж курения ≥ 38 лет	47	4,40	1,19-16,28	0,026	5,28	1,31-21,26	0,019
Возраст прекращения работы (за каждый 1 год)	289	0,97	0,95-0,99	0,014	0,98	0,95-1,00	0,078
Возраст прекращения работы ≤ 59 лет	289	1,66	1,03-2,67	0,036	1,33	0,78-2,27	0,289
Длительность трудового стажа ≥ 50 лет	268	0,60	0,36-0,99	0,047	0,67	0,38-1,17	0,154
Преимущественно физический характер работы	376	1,76	1,08-2,86	0,022	1,86	1,14-3,06	0,014
Физическая активность: не встаёт с постели	405	5,34	2,80-10,16	<0,001	5,29	2,74-10,22	<0,001
Физическая активность: ходит на прогулки	405	0,53	0,33-0,83	0,006	0,64	0,40-1,03	0,065
Дополнительная физическая активность	405	0,23	0,12-0,43	<0,001	0,26	0,14-0,50	<0,001
Физическая активность как ранговая переменная: 1 – не встаёт с кровати 2 – ходит по квартире, но не выходит из дома 3 – выходит из дома по необходимости 4 – ходит на прогулки 5 – дополнительная физическая активность	405	0,57	0,48-0,67	<0,001	0,60	0,50-0,71	<0,001

Зависимая переменная: деменция

Как видно из таблицы 24, при увеличении возраста начала курения на каждый 1 год шансы иметь деменцию снижались на 19%, а при начале курения в возрасте до 14 лет включительно шансы иметь деменцию возрастали в 5,7 раза. С увеличением возраста прекращения курения на каждый 1 год шансы иметь деменцию возрастали на 3%, а прекращение курения после 55 лет увеличивало шансы иметь деменцию в 5,7 раза. С увеличением стажа курения шансы иметь деменцию также возрастали на 5% за каждый год курения, а у лиц со стажем курения ≥ 38 лет шансы иметь деменцию были выше в 4,4 раза. При внесении поправки на возраст и пол отмечено усиление данных взаимосвязей с повышением ОШ.

При увеличении возраста прекращения работы на каждый 1 год шансы иметь деменцию снижались на 3%, а у лиц, прекративших работать до 59 лет включительно, шансы были выше на 66%. При длительности трудового стажа более 50 лет шансы иметь деменцию снижались на 40%. Однако при внесении поправки на возраст и пол эти ассоциации утрачивали силу. Преимущественно физический характер работы повышал шансы иметь деменцию на 76%.

При анализе физической активности было установлено, что, если долгожитель не встаёт с кровати, шансы иметь деменцию возрастают в 5,3 раза; если выходит на прогулки и занимается дополнительными упражнениями, шансы иметь деменцию, напротив, снижаются на 47% и 77% соответственно. При анализе физической активности как ранговой переменной выявлено, что увеличение значения показателя на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «ходит по квартире, но не выходит из дома» в категорию «выходит из дома по необходимости») ассоциируется со снижением шансов иметь деменцию на 43%.

Также проводилась оценка для выявления факторов риска развития деменции среди показателей клинического и биохимического анализа крови.

Между пациентами с наличием и отсутствием деменции не было выявлено различий по всем показателям клинического анализа крови.

Результаты биохимических исследований крови в зависимости от наличия или отсутствия деменции представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Биохимические показатели крови в зависимости от наличия или отсутствия деменции у институализированных долгожителей

Показатель	N	Деменция (n=298)	Нет деменции (n=132)	P
НbA1c, %	387	5,5 (5,3; 5,8)	5,7 (5,4; 6,0)	0,005
АЛТ, ЕД/л	406	10 (7; 13)	12 (8; 16)	<0,001
АСТ, ЕД/л	400	16 (14; 20)	17 (15; 22)	<0,001
ГГТ, МЕ/л	408	15 (12; 23)	20 (14,5; 30)	<0,001
ГГТ повышена, n (%)	408	30 (10,8%)	23 (17,8%)	0,048
Креатинин, мкмоль/л	407	82 (68; 99)	89 (76; 105,5)	0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	407	69 (52; 77)	63 (50,5; 74)	0,038
Общий белок, г/л	400	70 (64; 75)	72 (68; 76)	<0,001
Общий белок снижен, n (%)	400	39 (14,1%)	3 (2,4%)	<0,001
Альбумин, г/л	397	37,5 (34,3; 40,8)	40,1 (37,3; 42,8)	<0,001
Альбумин снижен, n (%)	397	11 (4%)	0	0,021
Альбумин повышен, n (%)	397	11 (4%)	12 (9,8%)	0,024
ЛПНП, ммоль/л	407	3,29 (2,70; 3,91)	3,03 (2,55; 3,81)	0,047
ЛПНП повышен, n (%)	407	182 (65%)	65 (51,2%)	0,008
ЛПВП, ммоль/л	409	1,22 (1,04; 1,44)	1,41 (1,16; 1,63)	<0,001
ЛПВП снижен, n (%)	409	117 (41,8%)	28 (21,7%)	<0,001
Коэффициент атерогенности	409	3,1 (2,5; 3,8)	2,6 (2,1; 3,3)	<0,001
ТЗ, пмоль/л	403	3,5 (3,1; 3,9)	3,8 (3,4; 4,1)	<0,001
Витамин D, нг/мл	408	6 (4; 7)	8 (6; 11)	<0,001
Уровень витамина D, n (%):	408			
Норма		1 (0,4%)	2 (1,6%)	0,236
Недостаточность		2 (0,7%)	5 (3,9%)	0,035
Дефицит		27 (9,7%)	33 (25,6%)	<0,001
Выраженный дефицит		249 (89,2%)	89 (69%)	<0,001

Из таблицы 25 следует, что у пациентов с деменцией имеются нарушения углеводного обмена. Различий по уровню глюкозы между пациентами с

наличием и отсутствием деменции выявлено не было, хотя при деменции отмечена тенденция к более высокой частоте гипогликемии (13% против 7,1%; $p=0,078$). У пациентов с деменцией оказалось ниже содержание HbA1c.

У пациентов с деменцией были ниже уровни АЛТ, АСТ и ГГТ. По частоте повышения АЛТ и АСТ различий между пациентами с наличием и отсутствием деменции выявлено не было, а частота повышения ГГТ оказалась выше у пациентов без деменции.

У пациентов с деменцией был ниже уровень креатинина и, соответственно, выше величина СКФ.

У пациентов с деменцией снижен уровень общего белка и альбумина и выше доля лиц со сниженными значениями данных показателей. Среди больных без деменции снижения уровня альбумина не выявлено.

При деменции также обнаружены нарушения липидного обмена: выше содержание ЛПНП и ниже – ЛПВП, а также больше пропорция лиц с повышенными значениями ЛПНП и со сниженными – ЛПВП. У пациентов с деменцией выше значения коэффициента атерогенности. Различий по уровню ОХС и ТГ у пациентов с деменцией и без таковой выявлено не было.

У пациентов с деменцией выявлено более низкое содержание ТЗ, тогда как различий по уровню ТТГ не было.

При деменции обнаружен более низкий уровень витамина D [Исаев и др., 2021]. У всех обследуемых уровень витамина D варьировал от 3 до 36 нг/мл (медиана 6; интерквартильный размах 5–8). Распределение обследуемых в зависимости от уровня витамина D показано на рисунке 5 [Исаев и др., 2024].

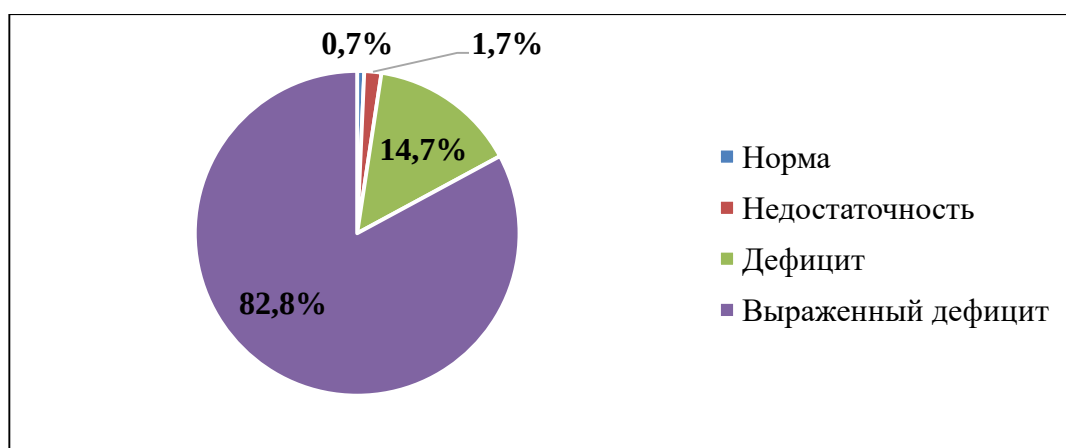


Рисунок 5 – Распределение институционализированных долгожителей в зависимости от уровня витамина D (n=408)

Как ясно из рисунка 5, уровень витамина D соответствовал норме менее чем у 1% долгожителей, а у подавляющего большинства (83%) из них выявлен выраженный дефицит витамина D [Исаев и др., 2024].

Из таблицы 25 видно, что у долгожителей с деменцией была значимо выше частота дефицита и выраженного дефицита витамина D и ниже – его недостаточности [Исаев и др., 2021].

Между пациентами с наличием и отсутствием деменции не было выявлено различий уровню билирубина и NT-proBNP.

Взаимосвязи между биохимическими показателями и деменцией оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали деменцию, а в качестве независимых – различные биохимические показатели (Таблица 26).

Таблица 26 – Ассоциации между биохимическими показателями и деменцией у институализированных долгожителей

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
НbA1с (за каждый 1%)	387	0,56	0,39-0,82	0,003	0,57	0,39-0,83	0,003
Общий белок (за каждый 1 г/л)	400	0,94	0,91-0,97	<0,001	0,94	0,91-0,97	<0,001
Общий белок снижен (<62 г/л)	400	6,64	2,01-21,92	0,002	6,31	1,89-21,03	0,003
Альбумин (за каждый 1 г/л)	397	0,86	0,81-0,91	<0,001	0,86	0,81-0,91	<0,001
Альбумин снижен (<29 г/л)	397	755526257*	0–∞	0,999	730603272*	0–∞	0,999
Альбумин повышен (>45 г/л)	397	0,39	0,17-0,90	0,028	0,31	0,13-0,73	0,008
ЛПНП повышен (>2,99 ммоль/л)	407	1,77	1,16-2,71	0,009	1,80	1,16-2,79	0,008
ЛПВП (за каждый 1 ммоль/л)	409	0,22	0,11-0,43	<0,001	0,17	0,09-0,35	<0,001
ЛПВП снижен (<1,01 ммоль/л у мужчин; <1,21 ммоль/л у женщин)	409	2,59	1,60-4,19	<0,001	2,44	1,48-4,03	<0,001
Коэффициент атерогенности (за каждую 1 ед.)	409	1,61	1,28-2,02	<0,001	1,63	1,28-2,07	<0,001
Т3 (за каждый 1 пмоль/л)	403	0,46	0,31-0,67	<0,001	0,46	0,31-0,68	<0,001
Витамин D (за каждый 1 нг/мл)	408	0,86	0,82-0,92	<0,001	0,88	0,83-0,93	<0,001

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Уровень витамина D как ранговая переменная: 1 – норма 2 – недостаточность 3 – дефицит 4 – выраженный дефицит	408	2,83	1,80-4,45	<0,001	2,50	1,57-3,97	<0,001

Зависимая переменная: деменция

*ОШ представляет собой бесконечно большое число с 95% ДИ от 0 до бесконечности по причине того, что у 100% пациентов со сниженным уровнем альбумина имеется деменция, тогда как ни у одного пациента без деменции нет сниженного уровня альбумина

Как следует из таблицы 26, при увеличении значения HbA1c на каждый 1% шансы иметь деменцию снижаются на 44%.

При увеличении содержания общего белка и альбумина на каждый 1 г/л шансы иметь деменцию снижаются на 6% и 14% соответственно. У пациентов со сниженным содержанием общего белка шансы иметь деменцию повышены в 6,6 раза, а при сниженном уровне альбумина ОШ представляет собой бесконечно большое число с 95% ДИ от 0 до бесконечности по причине того, что у 100% пациентов со сниженным уровнем альбумина имеется деменция, тогда как ни у одного пациента без деменции нет сниженного уровня альбумина. Напротив, у лиц с повышенным уровнем альбумина шансы иметь деменцию ниже на 61%.

Повышенный уровень ЛПНП ассоциируется с увеличением шансов иметь деменцию на 77%, хотя при анализе ЛПНП как протяжённой переменной взаимосвязи с деменцией не выявлено (ОШ 1,25; 95% ДИ 0,996-1,56; p=0,054). При увеличении значений ЛПВП на каждый 1 ммоль/л шансы иметь деменцию снижаются на 78%, а у пациентов со сниженным уровнем ЛПВП шансы иметь

деменцию выше в 2,6 раза. При увеличении значений коэффициента атерогенности на каждую 1 единицу шансы иметь деменцию возрастают на 61%.

При увеличении уровня Т3 на каждый 1 пмоль/л шансы иметь деменцию снижаются на 54%.

При увеличении уровня витамина D на каждый 1 нг/мл шансы иметь деменцию снижаются на 14% [Исаев и др., 2021]. При анализе уровня витамина D как ранговой переменной установлено, что при увеличении значений на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «недостаточность» в категорию «дефицит») шансы иметь деменцию возрастают в 2,8 раза.

Взаимосвязей между деменцией и уровнем креатинина (ОШ 0,996; 95% ДИ 0,99-1,00; $p=0,140$) и величиной СКФ (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,998-1,02; $p=0,099$) не выявлено.

Для поиска независимых факторов, ассоциированных с деменцией у долгожителей, проживающих в СУСО, выполнили многофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали деменцию, а в качестве независимых – различные демографические, антропометрические, социальные и биохимические показатели, характеристики образа жизни и трудовой деятельности. Учитывая, что в многофакторной модели пропущенные значения построчно удаляются, для анализа были отобраны только показатели с достаточным количеством наблюдений. В анализ включили переменные с уровнем значимости $p<0,05$ по данным однофакторного анализа: возраст, женский пол, начальное образование, высшее образование, физическая активность: не встаёт с постели, дополнительная физическая активность, HbA1c, альбумин, ЛПВП, Т3 и витамин D. Биохимические показатели проанализировали как протяжённые переменные. Исходно был проведен многофакторный анализ с регрессионной моделью без включения мальнутриции, при этом помимо представленных независимых факторов были выявлены значимые независимые ассоциации с уровнем альбумина в крови (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,86-0,99; $p=0,038$). После включения в модель мальнутриции данные ассоциации утратили свою силу. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Независимые факторы, ассоциированные с деменцией у институализированных долгожителей

Независимый фактор	ОШ	95% ДИ	p
Возраст (за каждый 1 год)	1,20	1,06-1,35	0,003
ЛПВП (за каждый 1 ммоль/л)	0,14	0,06-0,33	<0,001
Высшее образование	0,27	0,16-0,48	<0,001
HbA1c (за каждый 1%)	0,49	0,29-0,80	0,005
T3 (за каждый 1 пмоль/л)	0,52	0,33-0,81	0,005

Зависимая переменная: деменция

У лиц с высшим образованием шансы иметь деменцию ниже на 73%, а с увеличением возраста на 1 год шансы иметь деменцию выше на 20%. При увеличении значения представленных биохимических показателей шансы иметь деменцию снижаются на 48–86%.

Пациенты с депрессией оказались в среднем на 0,7 года старше лиц без депрессии [92 (91; 94) или $92,9 \pm 2,5$ против 92 (90; 93) или $92,2 \pm 2,3$ года; $p=0,011$]. Отмечена тенденция к более высокой частоте депрессии у женщин (77,5% против 68,7%; $p=0,074$). Различий по уровню образования между пациентами с депрессией и без таковой выявлено не было, но у пациентов с депрессией обнаружена тенденция к меньшей частоте наличия учёной степени (2,6% против 7,1%; $p=0,076$). Пациенты с депрессией реже имели детей (80,9% против 90,4%; $p=0,022$) [Исаев и др., 2024].

Пациенты с наличием и отсутствием депрессии не различались по семейному положению, наличию инвалидности, росту, массе тела, значениям ИМТ и ОТ, уровню систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС [Исаев и др., 2024].

Однофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение возраста на каждый 1 год повышает шансы иметь депрессию на 12% (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,02–1,23; $p=0,023$; после внесения поправки на пол ОШ 1,12; 95% ДИ 1,01–1,23; $p=0,031$), а у долгожителей с наличием детей шансы иметь депрессию ниже на

55% (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,22–0,91; $p=0,025$; после внесения поправки на возраст и пол ОШ 0,48; 95% ДИ 0,24–0,98; $p=0,045$).

Проведен сравнительный анализ характеристик образа жизни в зависимости от наличия или отсутствия депрессии, с последующей оценкой взаимосвязи данных показателей при помощи однофакторного регрессионного анализа.

В таблице 28 представлен сравнительный анализ характеристик образа жизни обследуемых в зависимости от наличия или отсутствия депрессии.

Таблица 28 – Характеристики образа жизни институализированных долгожителей

Показатель	N	Депрессия (n=236)	Нет депрессии (n=115)	p
Самооценка уровня физической активности, n (%):	347			
Не встаёт с кровати		54 (22,9%)	14 (12,6%)	0,025
Ходит по квартире, но не выходит из дома		69 (29,2%)	21 (18,9%)	0,041
Выходит из дома по необходимости		32 (13,6%)	12 (10,8%)	0,473
Ходит на прогулки		57 (24,2%)	42 (37,8%)	0,008
Дополнительная физическая активность		24 (10,2%)	22 (19,8%)	0,013

Из таблицы 28 следует, что долгожители с депрессией значительно отличались по уровню физической активности от лиц без депрессии. Так, среди пациентов с депрессией была больше доля лиц, не встающих с кровати и не выходящих из дома, и, соответственно, меньше – тех, кто ходит на прогулки и имеет дополнительную физическую активность. Пациенты с депрессией и без таковой не различались характеристикам трудовой деятельности, религиозным убеждениям, статусу курения.

Взаимосвязи между показателями, характеризующими образ жизни, и депрессией оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали депрессию, а в качестве независимых – характеристики образа жизни (Таблица 29).

Таблица 29 – Ассоциации между показателями, характеризующими образ жизни, и депрессией у институализированных долгожителей

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Физическая активность: не встаёт с кровати	347	2,06	1,09-3,89	0,027	1,96	1,02-3,74	0,042
Физическая активность: ходит по квартире, но не выходит из дома	347	1,77	1,02-3,07	0,042	1,60	0,92-2,81	0,099
Физическая активность: ходит на прогулки	347	0,52	0,32-0,85	0,009	0,59	0,36-0,98	0,041
Дополнительная физическая активность	347	0,46	0,24-0,86	0,015	0,51	0,27-0,97	0,039
Физическая активность как ранговая переменная: 1 – не встаёт с кровати 2 – ходит по квартире, но не выходит из дома 3 – выходит из дома по необходимости 4 – ходит на прогулки 5 – дополнительная физическая активность	347	0,70	0,59-0,83	<0,001	0,73	0,61-0,87	0,001

Зависимая переменная: депрессия

Как видно из таблицы 29, у долгожителей с ограничением физической активности шансы иметь депрессию выше в 1,8–2,1 раза, в то время как у долгожителей, сохраняющих достаточный уровень физической активности, шансы иметь депрессию ниже на 48–54%. При анализе физической активности как ранговой переменной выявлено, что увеличение значения показателя на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «ходит по квартире, но не

выходит из дома» в категорию «выходит из дома по необходимости») ассоциируется со снижением шансов иметь депрессию на 30%.

Между пациентами с наличием и отсутствием депрессии не было выявлено различий по всем показателям клинического анализа крови, кроме количества тромбоцитов, которое оказалось выше у долгожителей с депрессией – 231 (198; 277) против 213 (189; 245) тыс./мкл ($p=0,013$), однако данная находка не имеет клинического значения, поскольку различий по пропорции лиц с повышенным уровнем тромбоцитов выявлено не было (3,7% против 5,6%; $p=0,563$).

Результаты биохимических исследований крови в зависимости от наличия или отсутствия депрессии представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Биохимические показатели крови в зависимости от наличия или отсутствия депрессии у институализированных долгожителей

Показатель	N	Депрессия (n=236)	Нет депрессии (n=115)	p
АЛТ, ЕД/л	334	10 (8; 14)	11,5 (8; 15)	0,047
АСТ, ЕД/л	328	16 (14; 20)	17 (15; 21)	0,025
Креатинин, мкмоль/л	336	86 (71; 103)	91 (74; 110)	0,040
Витамин D, нг/мл	336	6 (5; 8)	8 (6; 11)	<0,001
Уровень витамина D, п (%):	336			
Норма		0	3 (2,7%)	0,013
Недостаточность		2 (0,9%)	5 (4,5%)	0,042
Дефицит		23 (10,2%)	31 (27,9%)	<0,001
Выраженный дефицит		200 (88,9%)	72 (64,9%)	<0,001

Из таблицы 30 следует, что у пациентов с депрессией были ниже уровни АЛТ, АСТ, витамина D и креатинина. Однако несмотря на то, что уровень креатинина был ниже у лиц с депрессией, различий по величине СКФ [66 (52; 76) против 62 (48; 74) мл/мин/1,73м²; $p=0,130$] и доле лиц со сниженной СКФ (40,4% против 47,7%; $p=0,203$) между пациентами с наличием и отсутствием депрессии не было. У долгожителей с депрессией была значительно выше частота выявления выраженного дефицита витамина D и ниже – его дефицита и

недостаточности. Среди пациентов с депрессией не оказалось лиц с нормальным уровнем витамина D [Исаев и др., 2024]. По остальным биохимическим показателям различий между пациентами с наличием и отсутствием депрессии не обнаружено.

Взаимосвязи между биохимическими показателями и депрессией оценили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали депрессию, а в качестве независимых – различные биохимические показатели (Таблица 31).

Таблица 31 – Ассоциации между биохимическими показателями и депрессией у институализированных долгожителей

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
АСТ (за каждую 1 ЕД/л)	328	0,96	0,93-0,99	0,019	0,96	0,93-0,998	0,036
Креатинин (за каждый 1 мкмоль/л)	336	0,992	0,985-0,999	0,029	0,992	0,985-1,0	0,05
Витамин D (за каждый 1 нг/мл)	336	0,86	0,81-0,92	<0,001	0,87	0,81-0,93	<0,001
Уровень витамина D как ранговая переменная: 1 – норма 2 – недостаточность 3 – дефицит 4 – выраженный дефицит	336	3,49	2,11-5,75	<0,001	3,31	1,97-5,56	<0,001

Зависимая переменная: депрессия

Как следует из таблицы 31, у долгожителей при увеличении уровня АСТ и креатинина на каждую 1 единицу измерения шансы иметь депрессию снижаются на 4% и 0,8% соответственно. При увеличении уровня витамина D на каждый 1 нг/мл шансы иметь депрессию снижаются на 14%. При анализе уровня витамина

D как ранговой переменной установлено, что при увеличении значений на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «недостаточность» в категорию «дефицит») шансы иметь депрессию возрастают в 3,5 раза [Исаев и др., 2024].

Для поиска независимых факторов, ассоциированных с депрессией, у институционализированных долгожителей выполнили многофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали депрессию, а в качестве независимых – различные демографические, социальные и биохимические показатели, характеристики образа жизни. Учитывая, что в многофакторной модели пропущенные значения построчно удаляются, для анализа были отобраны только показатели с достаточным количеством наблюдений. В анализ включили переменные с уровнем значимости $p < 0,05$ по данным однофакторного анализа: возраст; женский пол; наличие детей; физическая активность: не встаёт с постели, ходит на прогулки, дополнительная физическая активность; АСТ; витамин D. Возраст и биохимические показатели проанализировали как протяжённые переменные. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Независимые факторы, ассоциированные с депрессией у институционализированных долгожителей

Независимый фактор риска	ОШ	95% ДИ	p
Витамин D (за каждый 1 нг/мл)	0,86	0,80-0,92	<0,001

Зависимая переменная: депрессия

Как видно из таблицы 32, независимым фактором риска депрессии является только 1 показатель. При увеличении уровня витамина D на каждый 1 нг/мл шансы иметь депрессию снижаются на 14% [Исаев и др., 2024].

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гериатрия является областью медицины, которая занимается физическим, нейropsychическим, функциональным и социальным сферами пожилых людей, которые при этом часто имеют СА и полиморбидность. Основная цель в гериатрии – сохранение автономности и независимости пожилого человека [Ткачева и др., 2020]. Основная часть пациентов, которыми занимаются гериатры, находится в возрасте 65 лет и старше, но расстройства, которыми лучше всего занимается специальность гериатрия, становятся более распространенными в возрастной группе 80 лет и старше [Sieber et al., 2024]. При этом долгожители являются самой быстрорастущей возрастной группой в России [Бюллетень, 2010, Бюллетень, 2020], которая имеет высокую частоту старческой астении [Kojima, 2015], функциональной зависимости [Brumback-Peltz et al., 2011], а также таких НГС как деменция [Brodaty et al., 2016, Arosio et al., 2017, Kawas et al., 2021] и депрессия [Lee et al., 2020]. Взаимосвязи между различными гериатрическими синдромами и нервно-психическими расстройствами имеют сложный характер и требуют целостного взгляда в рамках мультидисциплинарного подхода при тесном взаимодействии гериатров и неврологов. Такой подход целесообразен при преобладании у пациента НГС и осуществим в рамках концепции нейрогериатрии [Jacobs et al., 2020]. Институализированные долгожители, имеющие высокую частоту НГС с тесными ассоциациями с другими ГС, которые показаны в нашей работе, являются ярким примером необходимости более активного внедрения в клиническую практику нейрогериатрических принципов ведения пациентов.

В целом долгожительство считается моделью успешного старения [Wu et al., 2008], при этом с учетом результатов нашего исследования можно сделать вывод, что институализированные долгожители являются моделью с негативным сценарием развития состояния здоровья, в том числе касаясь когнитивного и функционального статуса, нарушение которых принято называть одними из главных предикторов институализации.

По данным World Alzheimer Report лечение институализированных пациентов является наиболее затратным для государственного бюджета и данные о деменции среди населения крайне важны для планирования ресурсов на долгосрочный уход в любой стране [Gauthier et al., 2022]. Данные по когнитивному состоянию институализированных лиц в Российской Федерации и за рубежом крайне ограничены, и наше исследование впервые представила систематизированные данные по НГС в СУСО. В нашем исследовании деменция была диагностирована у 69% долгожителей. У институализированных долгожителей показатели частоты деменции значительно выше, чем у тех, кто проживает независимо [Ерусланова и др., 2020], при этом наши данные сопоставимы с зарубежными работами, посвященным институализированным лицам. Так по данным исследования G Selbaek, в которое были включены 1163 исследуемых (средний возраст 84,4 лет), проживающих в домах престарелых, 81% исследуемых страдали деменцией с преобладанием тяжелой степени (33.6%) [Selbaek et al., 2007]. Также для более детального анализа частоты выявления деменции в нашем исследовании был проведен ее сравнительный анализ в различных возрастных группах среди долгожителей. В возрастной группе 90-94 лет частота выявления деменции составила 63,58%, в группе 95-99 лет 72,15%, а у столетних деменция выявлена в 100% случаев. Хотя наше исследование ограничено тем, что является одномоментным и не проводилось проспективной оценки заболеваемости деменцией, а также тем, что количество столетних исследуемых было немного, по полученным результатам можно сделать вывод, что частота деменции после 90 лет выше в более старших возрастных группах. С учетом этого можно говорить в пользу гипотезы «экспоненциального роста» деменции у институализированных долгожителей, для подтверждения чего необходимы дальнейшие проспективные исследования.

В нашем исследовании среди всех пациентов частота выявления деменции у женщин была выше, чем у мужчин (73,1% против 56,1%), что подтверждает данные литературы [Corrada et al., 2008, Life expectancy and healthy life expectancy at birth, 2014]. При этом в нашем исследовании цифры частоты выявления деменции у

мужчин и женщин пропорционально выше, чем в Study 90+, в котором у женщин частота деменции составляла 45%, а у мужчин 28%, что можно объяснить большей общей частотой выявления деменции среди институализированных долгожителей в нашем исследовании. Также нужно учитывать, что в нашем исследовании, как и в зарубежных работах, долгожители представлены преимущественно женским полом. Такие соотношения по половому составу и частоте выявления деменции между полами в нашем исследовании укладываются в рамки данных литературы, в которой у долгожителей описана большая частота деменции среди женщин с их большей выживаемостью по сравнению с мужчинами [Corrada et al., 2010].

При анализе данных медицинской документации СУСО 18,1% обследованных нами долгожителей имели диагноз БА. По данным нашего исследования у 57,5% пациентов выявлен гиппокампальный тип нарушений памяти, характерный для БА. Более точной верификации диагноза БА в нашем исследовании не проводилось, при этом алгоритм диагностики данного заболевания в СУСО неизвестен, поэтому полностью сопоставить эти данные не представляется возможным. При этом можно сделать вывод о большем участии нейродегенеративного фактора в формировании деменции и недостаточной диагностике БА в СУСО. В СУСО антидементную терапию получали только 11,1% от общего количества пациентов с синдромом деменции, при этом 10,4% из них получали мемантин и только 0,7% антихолинэстеразные ЛС, что также говорит о недостаточной терапии деменции среди институализированных долгожителей. Гиподиагностика деменции и недостаточная антидементная терапия среди долгожителей имеется не только среди российских долгожителей. С учетом данных литературы можно говорить, что данная проблема актуальна и среди долгожителей других стран. В исследовании Yaffe K, проводившемся в США, среди 1299 женщин ≥ 85 лет частота деменции составляла 17,9%, при этом из этой доли исследуемых только у четверти был выставлен диагноз деменция и 20% получали антидементную терапию [Yaffe, et al. 2011]. Также по данным зарубежной литературы есть данные о гиподиагностике деменции среди долгожителей, находящихся в социальных стационарных учреждениях. В норвежском

исследовании в записях учреждений долговременного ухода деменция была зафиксирована у 44,8% институализированных долгожителей, что составляло только 55% от доли случаев деменции, выявленной исследователями [Selbaek et al., 2007]. Мы можем предположить, что недостаточная диагностика и терапия деменции среди институализированных долгожителей связана с эйджизмом и недостаточными знаниями в понимании медперсоналом СУСО возрастных изменений когнитивных функций у долгожителей.

Также в нашем исследовании выявлена высокая частота вероятной депрессии среди институализированных долгожителей, которая составляет 67%. Данные цифры практически идентичны частоте депрессии среди российских долгожителей, проживающих независимо (66%) [Ерусланова и др., 2020]. Высокую частоту депрессии можно объяснить рядом факторов характерных также для людей пожилого и старческого возраста и особенностями, связанными с возрастной группой долгожителей. По данным литературы факторами риска депрессии у пожилых людей являются ощущение одиночества в доме престарелых, а также сенсорный дефицит и недержание мочи [Fessman et al., 2000]. Фактор одиночества представляется нами значимым в нашем исследовании, так как 91,7% исследуемых были одинокими людьми (вдовы 77,6%, в разводе или не были ранее в браке 14,1%). Также фактор, объясняющий высокую частоту депрессии это склонность к более частому преобладанию депрессии у женщин [Ji-Rong et al., 2010, Padua et al., 2018].

В нашем исследовании также отмечена тенденция к более высокой частоте депрессии у женщин (77,5% против 68,7%; $p=0,074$). При этом характерной особенностью возрастной группы долгожителей является то, что она в преобладающем большинстве представлена женским полом [Brumback-Peltz et al., 2011, Passarino et al., 2002], что также подтверждается нашим исследованием (77,2%). Полученные нами данные по половому составу соотносятся с данными Росстата, согласно которому численность женщин-долгожителей на 2020 г. составляла 77,4% [Бюллетень, 2020]. По результатам нашего исследования антидепрессанты получали всего 2,7% долгожителей с вероятной депрессией, что

говорит о недостаточной терапии депрессии в СУСО. Данные литературы по терапии депрессии антидепрессантами у институализированных долгожителей отсутствуют.

Нами получены комплексные данные о взаимосвязи деменции и депрессии у долгожителей, проживающих в СУСО. В нашем исследовании пациенты с деменцией чаще страдали депрессией по сравнению с исследуемыми без деменции (74,1%) против 55,7% $p < 0,001$), что соотносится с данными Yaffe K по депрессии среди долгожителей с когнитивными расстройствами (65,2% против 37,7%, $p < 0,001$). Среди институализированных пожилых людей высокая распространенность когнитивных расстройств и депрессии [Plati et al. 2006], при этом, чем выше степень тяжести депрессии, тем выше тяжесть когнитивных расстройств [Camacho-Conde et al., 2020]. Наше исследование подтверждает эти выводы среди институализированных долгожителей, выявив при однофакторном анализе, что наличие депрессии ассоциируется с повышением представленности деменции в 2,3 раза, при этом шанс иметь деменцию выше с увеличением степени тяжести депрессии. У пациентов с умеренной и тяжелой депрессией шансы иметь деменцию были выше в 3,5 и 2,8 раза, соответственно.

В результате нашего исследования выявлена высокая частота таких ГС как инструментальная и базовая зависимость в повседневной жизни. Мы выявили также другие ГС, которые имеют достаточно высокую частоту, влияют на качество жизни институализированных долгожителей и требуют внимания со стороны клиницистов. У более чем половины долгожителей имелись недержание мочи и хронический болевой синдром, у более чем трети исследуемых выявлены констипационный синдром и синдром падений.

Известно, что различные СУСО, находящиеся в системе долговременного ухода аккумулируют большое количество пациентов с функциональными ограничениями и нервно-психическими расстройствами, что ставит перед здравоохранением и гериатрической службой непростые вопросы по комплексной медицинской, социальной помощи и уходу. Это подтверждается нашим исследованием, которое выявило крайне высокую частоту базовой и

инструментальной функциональной зависимости, что связано с особенностями условий пребывания долгожителей. Нужно отметить, что в нашем исследовании при анализе компонентов шкалы Лоутон было выявлено, что данная шкала имеет ограничения для использования у пациентов, находящихся в СУСО. Так, некоторые вопросы шкалы, такие как совершение покупок, приготовление пищи, ведение домашнего хозяйства малоприменимы у данной категории лиц.

По результатам проведенного исследования выявлено, что повышение шансов представленности деменции независимо связано с СА, сенсорным дефицитом, недержанием кала, мальнутрицией и увеличением возраста долгожителей.

Наряду с инструментальной и базовой зависимостью в повседневной жизни в тройку самых частых ГС в нашем исследовании входит СА. По данным систематического обзора в домах престарелых распространенность СА достигает 52,3 %, а при выделении подгруппы 80 лет и старше ее распространенность составила 61,8% [Kojima, 2015]. В нашем исследовании СА независимо ассоциирована с увеличением шансов иметь деменцию в 4,2 раза. Также определены ассоциации деменции с увеличением возраста. Возраст является важным независимым фактором риска когнитивных нарушений и деменции, а также СА [Robertson et al., 2013]. При этом связь между когнитивными расстройствами и СА двусторонняя [Robertson et al., 2013, Collard et al., 2012, Bilotta et al., 2012, Gómez-Gómez et al., 2019].

Другой частой проблемой среди долгожителей является сенсорный дефицит. В нашем исследовании каждый второй долгожитель имел одно из расстройств, связанных с сенсорными дефектами или их сочетанием. По данным авторов вышеупомянутой работы Study 90+ 72% участников имели значительную потерю слуха, потерю зрения или двойной сенсорный дефицит [Brumback-Peltz et al., 2011]. Авторами подчеркивается, что сенсорный дефицит может серьезно сказываться на качестве проводимого нейропсихологического тестирования и приводить к гипердиагностике деменции. Данное утверждение также подтверждается нашим исследованием. Наибольшие затруднения возникали при представлении

графических тестов при выраженном нарушении зрения или предъявлении аудиальных тестов на воспроизведение слов и повторение предложения, что особенно проявлялось при выполнении КШОПС, что может влиять на общий балл при оценке по данной шкале. В нашем исследовании при проведении многофакторного анализа не было выявлено связи изолированного нарушения слуха или зрения с деменцией.

По данным литературы мальнутриция ассоциирована с когнитивными нарушениями или снижением функциональной активности у пожилых людей, а также является одной из возможных причин развития СА [Gómez-Gómez et al., 2019]. По результатам нашего исследования при оценке нутритивного статуса 21,9% исследуемых имели мальнутрицию и 51,9% риск её развития. При этом мальнутриция была ассоциирована с повышением шансов в 2,8 раз иметь деменцию. Полученные нами данные сопоставимы с зарубежными данными. Нутритивный статус долгожителей был изучен в бельгийском исследовании с участием 5334 человек, в которое также были включены 839 пациентов старше 90 лет. Большинство долгожителей проживало в домах престарелых (93%, n=784) с преобладанием количества женщин (87%). Средний возраст составил $94,0 \pm 3,0$. По результатам исследования 22% обследованных были отнесены к категории пациентов с мальнутрицией, 66% имели риск мальнутриции. По данным многофакторного регрессионного анализа было показано, что наличие деменции ассоциировано со значительно более высоким риском мальнутриции. Ограничением данного исследования являлось отсутствие нейропсихологического тестирования (наличие деменции оценивалось при помощи сбора анамнеза) [Vandewoude et al., 2013]. Таким образом, можно сделать вывод, что недостаточность питания нужно рассматривать как точку приложения клинических мер в СУСО для профилактики деменции, снижения хрупкости и улучшения качества жизни долгожителей.

Также в нашем исследовании значимые ассоциации с деменцией имело недержание кала у институализированных долгожителей. По данным литературы недержание кала имеет наиболее сильные статистически значимые корреляции с

деменцией [Musa et al., 2019], значимость которой усиливается в условиях СУСО с учетом выявленной высокой частоты выявления деменции по результатам нашего исследования.

Выявлен ряд достоверно значимых ассоциаций нейрогериатрических синдромов с болевым синдромом. В нашем исследовании частота хронической боли составила 54,7%. Эти цифры соотносятся с полученными в немецком продольном исследовании AgeQualiDe, в котором участвовали люди старше 85 лет в условиях проживания на дому или учреждений долговременного ухода. Авторы этого исследования сообщают, что среди институализированных долгожителей распространенность боли составляла 60% [Mallon et al., 2018]. Ограничением данной работы было отсутствие анализа хронического характера течения боли. В нашем исследовании было выявлено снижение шансов иметь хронический болевой синдром у исследуемых с деменцией. Вероятно, это обусловлено неправильной оценкой боли из-за когнитивных нарушений у пациентов и снижения критики. Самооценка боли считается «золотым стандартом» [Savvas et al., 2016], поэтому мы использовали часто применяемую в клинической практике ВАШ. Градация выраженности боли - это субъективная оценка пациента и по данным литературы при таких возраст-ассоциированных состояниях как нарушение слуха или когнитивные расстройства может искажаться [Savvas et al., 2016], что с учетом выявленной высокой частоты данных расстройств среди долгожителей, вероятно, имеет место быть в нашем исследовании. Также данный факт можно объяснить влиянием нейродегенеративного процесса на восприятие боли. По результатам исследований E Scherder и соавт. предположили, что при деменции снижается болевая чувствительность из-за дегенерации центральной и вегетативной нервной системы [Scherder et al., 2003; Scherder et al., 2005]. В нашем исследовании при многофакторном анализе достоверно выявлено, что хроническая боль является независимым фактором риска депрессии (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,16–3,08). Имеется множество данных литературы о влиянии боли, особенно при ее хроническом течении на депрессию [Ligthart et al., 2014; Geerlings et al., 2002] у пожилых людей и единичные работы, посвященные данной проблеме у долгожителей. В

вышеописанном исследовании AgeQualiDe более высокие баллы по Шкале оценке боли (Pain rating scale) были значимо ассоциированы с депрессией (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,08–1,22). При этом нужно учитывать, что ограничением данного исследования являлось то, что участвовали лица старше 85 лет и авторами отдельно не приводятся данные по таким ассоциациям для институализированных долгожителей [Mallon et al., 2018]. Таким образом, наше исследование подтверждает, что с учетом высокой частоты, выявление боли в условиях СУСО является актуальной задачей и может представлять трудности из-за ряда особенностей состояния здоровья институализированных долгожителей. По данным литературы самооценка боли в условиях домов престарелых может представляться возможной при деменции умеренной степени тяжести [Ferrell et al., 1995]. При выраженных когнитивных нарушениях необходимо использовать наблюдательные шкалы, которые фиксируют поведение, указывающее на боль, например, выражение лица, язык тела и вокализацию [Savvas et al., 2016]. Согласно российским клиническим рекомендациям, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой деменцией любого генеза для выявления болевого синдрома рекомендуют использовать Шкалу оценки боли при деменции (PAINAD) [Ткачева и др., 2021], что, по-видимому, также можно рекомендовать для оценки боли у долгожителей с когнитивными нарушениями.

С учетом актуальности проблем, связанных с объективной оценкой когнитивного статуса у долгожителей, нами был проведен анализ диагностической значимости КШОПС, которая широко используется в России для оценки когнитивного статуса, а также разработан опросник по самооценке когнитивных функций для долгожителей. Опросник показал, что долгожители чаще отмечали расстройства преимущественно кратковременной памяти, чем расстройства памяти в целом (72,5% против 68,7%). По нашим наблюдениям этот факт может быть связан с аутоэйджи́змом - многие долгожители при субъективной оценке своего когнитивного статуса не считали нарушение кратковременной памяти патологией, а воспринимали его как возрастную норму. При наличии деменции достоверно чаще положительным был ответ на третий, пятый и шестой вопросы опросника.

Результаты статистического анализа показали, что третий и шестой вопросы обладают диагностической значимостью, положительный ответ на которые увеличивает шансы иметь деменцию в 2,5 раза. Таким образом, опросник из 2 вопросов «Страдает ли память на отдалённые события?» и «Стало ли сложно ориентироваться в малознакомой местности?» могут применяться для скрининга деменции у долгожителей. В ходе нашего исследования также были получены данные о диагностической ценности КШОПС у лиц в возрасте ≥ 90 лет. По результатам нашего исследования отрезное значение ≤ 23 баллов по КШОПС обладает наиболее оптимальными значениями чувствительности и специфичности при максимальной диагностической точности теста. В литературе также имеются сведения об использовании КШОПС у долгожителей. Одним из первых было исследование Th. I. Heeren и соавторов в котором приняли участие 532 человек старше 85 лет (средний возраст 87,5 лет) без неврологических или психиатрических расстройств, в котором было показано, что КШОПС является шкалой выбора для выявления деменции после 90 лет. При этом авторами исследования было отмечено, что низкое образование (менее 9 лет) и нарушения слуха или зрения не имели большого значения [Heeren et al., 1990]. В более позднем исследовании Kahle-Wroblewski К. и соавт. была проведена оценка чувствительности и специфичности КШОПС для выявления деменции у долгожителей. Авторы исследования пришли к выводу, что КШОПС обладает хорошей чувствительностью и специфичностью у долгожителей, что соотносится с данными нашего исследования [Kahle-Wroblewski et al., 2007].

В нашем исследовании при многофакторном анализе выявлены независимые фактора риска НГС, которые представляют значимый интерес с клинической точки зрения для ведения долгожителей с деменцией и депрессией.

Изменение уровня липопротеидов связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний и развития инсульта, что в свою очередь связано с риском деменции. Согласно российским клиническим рекомендациям в диагностику сосудистых когнитивных расстройств входит лабораторная оценка на наличие дислипидемии [Боголепова и др., 2021]. В нашем исследовании из всех липопротеидов только

низкий ЛПВП был независимо ассоциирован с повышением вероятности деменции. При увеличении данного показателя на каждый 1 ммоль/л шансы иметь деменцию снижались на 82%. Эти результаты соотносятся с данными исследования с участием 561 лиц 85 лет и старше, в котором проводилась измерение в крови общего холестерина, триглицеридов ЛПНП и ЛПВП. Средние показатели по КШОПС были значительно ниже у пациентов с более низким ЛПВП [van Exel et al., 2002]. Таким образом, наше исследование подтверждает протекторный эффект ЛПВП в плане риска развития деменции у институализированных долгожителей, что говорит о необходимости включения контроля данного лабораторного показателя в диагностический алгоритм при ведении долгожителей в СУСО.

Также в нашей работе при деменции отмечена тенденция к более высокой частоте гипогликемии (13% против 7,1%; $p=0,078$). У пациентов с деменцией оказалось ниже содержание HbA1c по сравнению с пациентами без деменции. При проведении многофакторного анализа продемонстрировано, что более низкие уровни HbA1 в крови независимо ассоциированы с деменцией. При этом увеличение HbA1c на каждый 1% снижает шансы иметь деменцию на 57%. По данным литературы гипогликемия является серьезной проблемой среди долгожителей с сахарным диабетом и бывает часто связана с неадекватной гипогликемической терапией, при этом считается, что целевым показателем для HbA1 в данной возрастной группе является 8% (диапазон 6,5–9,0 %) [Yotsapon et al., 2016]. В нашем исследовании уровень HbA1 у исследуемых с деменцией составлял 5,5% (5,3; 5,8), а для пациентов без деменции 5,7% (5,4; 6,0), что может говорить о значимом влиянии гипогликемии на когнитивный статус институализированных долгожителей. Ограничением нашей работы является отсутствие учета частоты сахарного диабета и гипогликемической терапии у исследуемых долгожителей, что требует дальнейших исследований для определения факторов, влияющих на гликемический профиль.

По данным нашего исследования снижение Т3 в крови также независимо ассоциировано с деменцией. При увеличении данного показателя на каждый 1 пмоль/л снижает шансы деменции на 49%. Данные по влиянию тиреоидного

статуса на когнитивные функции у пожилых людей противоречивы [Leng et al., 2019], а у долгожителей крайне ограничены. В исследовании Leiden 85-Plus с участием восьмидесятилетних исследуемых снижение уровня свободного ТЗ было ассоциировано с более низкими показателями когнитивных функций, но после проведения поправки на базовый уровень инвалидности и общего состояния здоровья данные ассоциации утратили силу (ОШ 1,05; 95% ДИ, 0,91-1,20; $p=0,50$) [Gussekloo et al, 2004]. Полученные данные можно объяснить более ранним исследованием, в котором проводили сравнительный анализ уровня тиреоидных гормонов в различных возрастных группах, в котором наглядно продемонстрировано, что низкие уровни ТЗ в сыворотке крови у пожилых людей обусловлены не возрастом, а влиянием сопутствующих изнуряющих болезней [Olsen et al, 1978]. В четырех группах с исследуемыми проводилось определение сывороточных концентраций Т4, ТЗ, реверсивного ТЗ, свободных Т4 и ТЗ, тиреотропного гормона: группа А, 27 здоровых молодых людей (18-29 лет); группа В, 24 здоровых пожилых людей (70-90 лет); группа С, 41 человек, проживающие в доме для престарелых (70-90 лет); группа D, 35 госпитализированных пациентов (70-90 лет). У здоровых молодых и пожилых людей были одинаковые уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Таким образом, авторы пришли к выводу, что пожилой возраст сам по себе не сопровождается изменениями уровней свободного или общего уровней тиреотропных гормонов в сыворотке крови. При этом авторы отметили, что заболевания умеренного и тяжелого характера вызывают изменения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Уровни ТЗ и свободного ТЗ были низкими, а уровни реверсивного ТЗ в сыворотке крови были высокими в группах С и D. Самые низкие уровни ТЗ были в группе госпитализированных исследуемых у которых отмечались острые нарушения, включавшие также заболевания центральной нервной системы [Olsen et al., 1978]. Ограничением нашего исследования было отсутствие лабораторного исследования уровня Т4 в крови у пациентов СУСО. В нашем исследовании не проводилось отдельной оценки на наличие гипотиреоза и других хронических неинфекционных

заболеваний, при этом уровень ТЗ у пациентов с деменцией составлял 3,5 пмоль/л (3,1; 3,9), а у пациентов без деменции 3,8 пмоль/л (3,4; 4,1). Таким образом, вероятнее всего, что более низкий уровень ТЗ у институализированных долгожителей нужно рассматривать как маркер деменции, связанный с функциональными нарушениями, ассоциированными с деменцией, а также сопутствующими выраженными соматическими расстройствами долгожителей, проживающих в СУСО.

В нашем исследовании у пациентов с деменцией снижен уровень общего белка и альбумина и выше доля лиц со сниженными значениями данных показателей. Среди больных без деменции снижения уровня альбумина не оказалось. По результатам нашего исследования выявлено, что уровень альбумина ассоциирован с шансом иметь деменцию (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,86-0,99; $p=0,038$), но при внесении в регрессионную модель фактора мальнутриции данные ассоциации утратили свою силу. Полученные результаты еще раз подчеркивают значимость роли фактора питания и указывают на наличие патогенетических механизмов влияния мальнутриции на риск представленности деменции, связанных с недостаточным поступлением белка в организм институализированных долгожителей.

В нашем исследовании у долгожителей с депрессией по сравнению с теми, кто не имел депрессии, была значительно выше частота выявления выраженного дефицита витамина D (88,9% против 64,9%; $p<0,001$) и ниже – его дефицита (10,2% против 27,9%; $p<0,001$) и недостаточности (0,9% против 4,5%; $p=0,042$). При анализе широкого круга факторов при многофакторном анализе определено, что дефицит витамина D является независимым фактором риска депрессии. Среди пациентов с депрессией не оказалось лиц с нормальным уровнем витамина D. Нужно иметь в виду, что в нашем исследовании у подавляющего большинства долгожителей отмечалось снижение уровня витамина D ниже нормы. Уровень витамина D соответствовал норме только у 0,7% долгожителей, а у 83% долгожителей выявлен выраженный дефицит витамина D. Интерпретация концентраций 25(OH)D проводилась согласно классификации принятой

Российской ассоциацией эндокринологов [Пигарова и др., 2016]. Нужно учитывать, что по данным нашего исследования у пациентов высокая частота функциональной зависимости, деменции, депрессии, которые связаны со снижением физической, социальной активности, апатией и могут приводить к снижению времени проведения на открытом воздухе под солнечным светом. Также можно предположить, что при депрессии за счет снижения аппетита снижается потребление пищи и вместе с ней, в том числе, витамина D. В нашей работе не проводилось углубленного анализа подобных ассоциаций, что требует дальнейших исследований. При этом есть данные, что витамин D играет роль в патогенезе депрессии [Stalpers-Konijnenburg et al., 2011, Bertone – Johnson, 2009, Lee et al., 2017]. В нашем исследовании при многофакторном анализе увеличение уровня витамина D на каждый 1 нг/мл снижало шансы иметь депрессию на 14%. Метаанализ Н Li и соавт., который включал 6 проспективных исследований, охватывающих 16 287 пожилых людей с 1157 случаями депрессии, показал, что увеличение на каждые 10 нг/мл в сыворотке крови 25 (ОН) D ассоциировано со снижением риска депрессии на 12% [Li et al., 2019]. Нужно учитывать, что исследования, включенные в данный метаанализ включали неинституализированных пациентов и большинство из них были пожилого и старческого возраста. Таким образом, результаты нашего исследования показали значимое влияние уровня витамина D в крови на проявления депрессии у институализированных долгожителей и данный показатель может рекомендоваться в СУСО при лабораторной диагностике для выявления гиповитаминоза D и решения вопросов профилактики и лечения депрессии. Нужно также учитывать, что при наличии крайне высокой распространенности гиповитаминоза D и при выявленной частоте синдрома падений у 35% пациентов СУСО выделяет их в группу высокого риска переломов. Также по данным литературы авторы исследований, оценивавших адекватность применения лекарственных средств среди долгожителей, пришли к выводу, что самыми часто не назначаемыми лекарственными средствами при наличии показаний являются препараты витамина D [San-Jose et al., 2015; Manias et al., 2019]. Таким образом,

необходимы дальнейшие исследования в плане использования препаратов витамина D в профилактических и лечебных дозировках для коррекции НГС у долгожителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное диссертационное исследование проведено на стыке двух клинических дисциплин – гериатрии и неврологии. Исследование показало, что институализированные долгожители представляют крайне хрупкую популяцию с низким исходным функциональным и когнитивным статусом. А также в противовес модели успешного старения являются яркой моделью патологического старения, что продемонстрировало важность использования мультидисциплинарного подхода в рамках концепции нейрогериатрии.

Получены данные о высокой частоте выявления деменции и депрессии, их тесных взаимосвязях между собой при их недостаточной терапии в условиях СУСО. Полученные результаты исследования по гериатрическому статусу подтверждают значимость КГО среди институализированных долгожителей. Выявлена высокая частота основных ГС. В тройку самых частых из них входят инструментальная и базовая зависимость в повседневной жизни, а также СА. Среди других ГС, которые имеют достаточно высокую частоту выявлены недержание мочи и хронический болевой синдром, которые отмечались у более чем половины долгожителей. Также у более чем 1/3 исследуемых зафиксированы констипационный синдром и синдром падений. Впервые получены систематизированные данные о деменции и депрессии и их ассоциациях с другими ГС у институализированных долгожителей. С учетом сложных общих патогенетических связей различных ГС в ходе исследования были определены из них независимо ассоциированные с деменцией и депрессией. По результатам нашего исследования такие ассоциации для деменции были выявлены с сенсорным дефицитом, мальнутрицией, СА и недержанием кала. Депрессия независимо ассоциирована с хронической болью, дефицитом слуха и СА. Выделенные ГС позволяют разработать практические рекомендации для врачей, среднего персонала и лиц, осуществляющих уход для приложения усилий на ключевые ГС для профилактики, лечения и оказания мер по уходу за долгожителями в СУСО.

Впервые в России по результатам нашего исследования валидирована основная шкала для оценки когнитивных функций – КШОПС, с определением отрезного значения для диагностики синдрома деменции и разработан опросник по самооценке когнитивных вопросов из 2 диагностически значимых вопросов для скрининга деменции.

Путем комплексного анализа широкого спектра факторов, ассоциированных с деменцией и депрессией, определены независимые факторы риска данных НГС у институализированных долгожителей. С учетом данных литературы подтверждено значимость увеличения возраста в качестве фактора риска деменции. Также с учетом исследований других авторов подтвержден протекторный эффект наличия высшего образования в отношении деменции. Также впервые у институализированных долгожителей достоверно определено повышение вероятности деменции при более низких уровнях ЛПВП и HbA1c по сравнению с пациентами без деменции. Показана роль более низких показателей ТЗ в качестве маркера деменции. В результате проведенного исследования впервые показана значимость гиповитаминоза D в повышении вероятности депрессии у институализированных долгожителей. Полученные результаты имеют значимость для диагностики, лечения и профилактики деменции и депрессии у долгожителей.

ВЫВОДЫ

У лиц в возрасте 90 лет и старше, проживающих в стационарных учреждениях социального обеспечения:

1. деменция выявлена у 69%, депрессия у 67%, при этом антидементную терапию получали 11,1% пациентов с деменцией, антидепрессанты – 2,7% пациентов с депрессией;
2. с деменцией независимо ассоциированы другие гериатрические синдромы: сенсорный дефицит, мальнутриция, старческая астения и недержание кала; с депрессией независимо ассоциированы хроническая боль, дефицит слуха и старческая астения; наличие депрессии ассоциировано с повышением частоты развития деменции в 2,3 раза;
3. разработан опросник из 2 вопросов, положительный ответ на которые увеличивает вероятность выявления деменции в 2,5 раза;
4. валидирована Краткая шкала оценки психического статуса и определено пороговое значение (≤ 23 балла) для выявления синдрома деменции с чувствительностью 98% и специфичностью 92%;
5. установлены факторы, независимо ассоциированные с нейрогериатрическими синдромами: вероятность деменции повышается с возрастом, при отсутствии высшего образования и наличии более низких уровней липопротеидов высокой плотности и гликированного гемоглобина в крови по сравнению с пациентами без деменции; вероятность депрессии повышается при снижении уровня витамина D в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У лиц в возрасте 90 лет и старше, проживающих в стационарных учреждениях социального обеспечения для своевременного выявления, лечения и профилактики нейрогериатрических расстройств рекомендуются:

Для оптимизации ведения пациентов с деменцией:

- 1) проведение скрининга с использованием опросника из 2 следующих вопросов: «Страдает ли память на отдалённые события?» и «Стало ли сложно ориентироваться в малознакомой местности?»
- 2) для диагностики синдрома деменции использовать Краткую шкалу оценки психического статуса с пороговым значением суммы баллов ≤ 23 балла.
- 3) при наличии деменции проводить оценку на наличие таких гериатрических синдромов как старческая астения, сенсорный дефицит, мальнутриция;
- 4) проводить контроль лабораторных показателей крови с определением уровней гликированного гемоглобина и липопротеидов высокой плотности, снижение которых ассоциировано с деменцией.

Для оптимизации ведения пациентов с депрессией:

- 1) при наличии депрессии проводить комплексную гериатрическую оценку на наличие старческой астении, хронического болевого синдрома и гипоакузии;
- 2) проводить контроль уровня витамина D в крови, снижение которого ассоциировано с депрессией.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении факторов, влияющих на недостаточную диагностику и лекарственную терапию деменции и депрессии среди долгожителей, проживающих в СУСО.

Перспективными являются дальнейшие исследования взаимосвязи НГС с лабораторными показателями. В частности, клинический интерес представляет уровень витамина D в крови и механизмы его влияния на деменцию и депрессию, а также возможность коррекции и профилактики НГС путем назначения лечебных и профилактических дозировок данного витамина долгожителям.

Также необходимы исследования для изучения ассоциаций дислипидемии и гипогликемии на формирование деменции. Необходимы исследования для определения эффективности воздействия на гипогликемию, целесообразности назначения статинов для профилактики и лечения деменции у долгожителей.

Представляются актуальными дальнейшие исследования по сравнительному анализу НГС и ГС у долгожителей, которые институализированы по сравнению с теми, кто проживают независимо на дому для выявления предикторов институализации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление,

БА – болезнь Альцгеймера,

ГС – гериатрический синдром,

ГШД – гериатрическая шкала депрессии (англ. Geriatric depression scale (GDS-15),

ДИ – доверительный интервал,

ИМТ – индекс массы тела,

КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования,

КГО – комплексная гериатрическая оценка,

КШОП – краткая шкала оценки питания,

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination (MMSE)),

ЛС – лекарственное средство,

НГС – нейрогериатрический синдром,

ОШ – отношение шансов,

СА – старческая астения,

СУСО - стационарные учреждения социального обеспечения,

ТРЧ – тест рисования часов,

Т3 – трийодтиронин,

Т4 – тетраiodтиронин

ЛПНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности,

ЛПВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности,

ЧСС – частота сердечных сокращений,

НbA1c – гликированный гемоглобин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциации между когнитивным статусом и гериатрическими синдромами у институализированных долгожителей / Р. И. Исаев, Э. А. Мхитарян, И. Д. Стражеско и др. – Текст : электронный // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 28, №4. – С. 46-52. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53837302> (дата обращения: 16.10.2024)
2. Ассоциации между уровнем витамина D и депрессией у институализированных долгожителей / Р. И. Исаев, Н. М. Воробьева, Э. А. Мхитарян и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – №2. – С. 77-85. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=68490028> (дата обращения: 25.11.2024)
3. Гериатрия : национальное руководство / под ред. О. Н. Ткачевой, Е. В. Фроловой, Н. Н. Яхно; 20-е изд. перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 720 с. – ISBN 978-5-9704-5093-2. – Текст : непосредственный.
4. Деменция. Руководство для врачей. / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина и др. – Москва: МЕДпресс-информ, 2012. – 264 с. – ISBN 978-5-98322-937-2. – Текст : непосредственный.
5. Депрессия и другие гериатрические синдромы у институализированных долгожителей / Р. И. Исаев, Э. А. Мхитарян, О. Н. Ткачева и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2023. – №4. – С. 248-253. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59697669> (дата обращения: 25.11.2024)
6. Долгожители Москвы: функциональный, когнитивный и эмоциональный статус / К. А. Ерусланова, Н. В. Шарашкина, И. В. Пермикина и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 57-63. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42633985> (дата обращения: 15.10.2024).

7. Дудинская Е. Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 31-35.
8. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова и др. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 10-3. – С. 6-137. – URL: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=47484070> (дата обращения: 25.12.2024).
9. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая и др. – Текст : электронный // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60-84. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26731885> (дата обращения: 12.10.2024).
10. Клинические рекомендации. Старческая астения / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42633983> (дата обращения: 12.11.2024).
11. Когнитивный статус институализированных долгожителей / Р. И. Исаев, Э. А. Мхитарян, И. Д. Стражеско и др. – Текст : электронный // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27, №6. – С. 63-69. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50211164> (дата обращения: 25.12.2024)
12. Низкий уровень витамина D3 повышает риск деменции у институализированных долгожителей. Российский журнал гериатрической медицины / Р. И. Исаев, И. Д. Стражеско, Н. М. Воробьева и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – №2. – С. 262. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46656924> (дата обращения: 30.11.2024)

13. Психиатрия : национальное руководство / ред. Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 202018. - 1008 с. – Текст : непосредственный.
14. Современное состояние организации реабилитации инвалидов в стационарных учреждениях системы социальной защиты населения. / В. П. Шестаков, А. А. Свинцов, Т. С. Чернякина и др. – Текст : электронный // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 8-10. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21982472> (дата обращения: 24.09.2024).
15. Углеводный обмен и долголетие: взаимосвязь с гериатрическими синдромами и смертностью у пациентов в возрасте 90 лет и старше. / А. В. Балашова, Л. И. Мачехина, О. Н. Ткачева и др. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2023. – №10. – С. 17-23.
16. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации / О. Н. Ткачева, А. В. Наумов, Ю. В. Котовская и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 3. – С. 275-320. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46682267> (дата обращения: 20.11.2024).
17. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2010 года : бюллетень / Федеральная служба государственной статистики [сайт]. – Текст : электронный. – URL: https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b10_111/Main.htm (дата обращения: 15.11.2024).
18. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года: бюллетень / Федеральная служба государственной статистики [сайт]. – Текст : электронный. – URL: https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b20_111/Main.htm (дата обращения: 12.11.2024).
19. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н. Н. Яхно. – Текст : электронный // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № S1. – С. 4–12. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9196529> (дата обращения: 16.08.2024).

20. A European perspective on the challenges of healthcare for older adults /C. Sieber, M. Petrovic, T. Masud et al. – Text : electronic // European Geriatric Medicine. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 1-2. – URL: [URL:https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/english.asp](https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/english.asp) (date of access: 22.07.2024).
21. A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education / J. Skoog, K. Backman, M. Ribbe et al. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 1296-1300. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323333/> (date of access: 02.07.2024).
22. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). – Text : electronic // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604-612. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414839/> (date of access: 09.07.2024).
23. A prospective study into change of vitamin D levels, depression and frailty among depressed older persons / K. S. van den Berg, J. M. Hegeman, R. H. S. van den Brink et al. – Text : electronic // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 1029-1036. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559131/> (date of access: 02.09.2024).
24. Age, gender, and education norms on the CERAD neuropsychological battery in the oldest old / M. S. Beeri, J. Schmeidler, M. Sano et al. – Text : electronic // Neurology. – 2006. – Vol. 67, № 6. – P. 1006-1010. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000969/> (date of access: 11.10.2024).
25. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies / P. T. Nelson, E. Head, F. A. Schmitt et al. – Text : electronic // Acta Neuropathology. – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 571-587. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21516511/> (date of access: 17.10.2024).

26. Anand K. J. New perspectives on the definition of pain / K. J. Anand, K. D. Craig. – Text : electronic // PAIN. – 1996. – Vol. 67, № 1. – P. 3–11. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8895225/> (date of access: 22.09.2024).
27. Andersen-Ranberg K. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians / K. Andersen-Ranberg, M. Schroll, B. Jeune. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2001. – Vol. 49, № 7. – P. 900-908. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527481/> (date of access: 11.07.2024).
28. Andrusjak W. Identifying and Managing Hearing and Vision Loss in Older People in Care Homes: A Scoping Review of the Evidence / W. Andrusjak, A. Barbosa, G. Mountain. – Text : electronic // Gerontologist. – 2020. – Vol. 60, № 3. – P. 155-168. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322168/> (date of access: 10.09.2024).
29. Annweiler C. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / C. Annweiler, D. J. Llewellyn, O. Beauchet. – Text : electronic // Journal of Alzheimer's Disease. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 659-674. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042216/> (date of access: 30.09.2024).
30. Aspell N. Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age? / N. Aspell, B. Lawlor, M. O'Sullivan. – Text : electronic // Proceedings of the Nutrition Society. – 2018. – Vol. 77, № 2. – P. 124-134. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233204/> (date of access: 22.11.2024).
31. Assessing and managing concurrent hearing, vision and cognitive impairments in older people: an international perspective from healthcare professionals / I. Leroy, I. Himmelsbach, L. Wolski et al.; SENSE-Cog Expert Reference Group. – Text : electronic // Age and Ageing. – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 580-587. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608511/> (date of access: 22.10.2024).
32. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old / E. van Exel, A. J. de Craen, J. Gussekloo et al. – Text : electronic //

Annals of Neurology. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 716-721. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12112077/> (date of access: 25.10.2024).

33. Association of Alcohol and Tobacco Consumption with Depression Severity in the Oldest Old. Results from the Age Different Old Age Cohort Platform / J. Quittschalle, A. Pabst, M. Löbner et al. – Text : electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 15. – P. 7959. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360253/> (date of access: 10.10.2024).

34. Association of APOE ϵ 4 genotype and lifestyle with cognitive function among Chinese adults aged 80 years and older: A cross-sectional study / X. Jin, W. He, Y. Zhang et al. – Text : electronic // PLoS Med. – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1003597. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061824/> (date of access: 28.07.2024).

35. Association of Hearing Status and Cognition With Fall Among the Oldest-Old Chinese: A Nationally Representative Cohort Study / J. Wang, X. X. Chen, D. Liu et al. – Text : electronic // Ear Hear. – 2023. – Vol. 44, № 5. – P. 1212-1220. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37046369/> (date of access: 21.04.2024).

36. Association of serum 25-hydroxyvitamin D and serum total cholesterol with depressive symptoms in Korean adults: The fifth Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES V, 2010–2012) / S. H. Lee, E. Suh, K. C. Park et al. – Text : electronic // Public Health Nutrition. – 2017. – Vol. 20, № 10. – P. 1836-1843. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373847/> (date of access: 19.09.2024).

37. Associations of thyroid hormone serum levels with in-vivo Alzheimer's disease pathologies / H. J. Choi, M. S. Byun, D. Yi et al.; KBASE Research Group. – Text : electronic // Alzheimers Research and Therapy. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 64. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818092/> (date of access: 10.06.2024).

38. Bassuk S. S. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly / S. S. Bassuk, D. Wypij, L. F. Berkman. – Text : electronic // American

Journal of Epidemiology. – 2000. – Vol. 151, № 7. – P. 676-688. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10752795/> (date of access: 15.10.2024).

39. Bell C. L. Malnutrition in the nursing home / C. L. Bell, A. S. Lee, B. K. Tamura. – Text : electronic // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 17-23. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25394167/> (date of access: 24.09.2024).

40. Bertone-Johnson E. R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? / E. R. Bertone-Johnson. – Text : electronic // Nutrition Reviews. – 2009. – № 67. – P. 481-492. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674344/> (date of access: 13.11.2024).

41. Blakeman J. R. An integrative review of the theory of unpleasant symptoms / J. R. Blakeman. – Text : electronic // Journal of Advanced Nursing. – 2019. – Vol. 75, № 5. – P. 946-961. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30397941/> (date of access: 13.07.2024).

42. Blazer D. G. Cognitive aging: a report from the Institute of Medicine / D. G. Blazer, K. Yaffe, J. Karlawish. – Text : electronic // JAMA. – 2015. – Vol. 313 № 21. – P. 2121-2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875498/> (date of access: 15.08.2024).

43. Blazer D. G. Psychiatry and the oldest old / D. G. Blazer. – Text : electronic // American Journal of Psychiatry. – 2000. – Vol. 157, № 12. – P. 1915-1924. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11097951/> (date of access: 10.09.2024).

44. Brett L. Effects of Physical Exercise on Health and Well-Being of Individuals Living With a Dementia in Nursing Homes: A Systematic Review / L. Brett. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 104-116. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432622/> (date of access: 18.06.2024).

45. Bullain S. S. Dementia in the oldest old / S. S. Bullain, M. M. Corrada. – Text : electronic // Continuum (Minneapolis, Minn), Dementia. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 457-469. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558489/> (date of access: 10.09.2024).

46. Camacho-Conde J. A. Depression and Cognitive Impairment in Institutionalized Older Adults / J. A. Camacho-Conde, J. M. Galán-López. – Text : electronic // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 107-120. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634807/> (date of access: 15.08.2024).
47. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia // Canadian Medical Association Journal. – 1994. – Vol. 150, № 6. – P. 899-913. – Text : electronic. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8131123/> (date of access: 25.07.2024).
48. Cardiovascular Health in Individuals with Exceptional Longevity Residing in Arkansas / B. M. Mize, B. Duke, A. K. Pangle et al. – Text : electronic // Gerontology and Geriatric Medicine. – 2021. – № 5. – P. 7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104686/> (date of access: 23.06.2024).
49. Clinical characteristics and outcomes of the oldest old people with type 2 diabetes - perspective from a tertiary diabetes center in Thailand / T. Yotsapon, K. Sirinate, W. Ekgaluck et al. – Text : electronic // BMC Endocrine Disorders. – 2016. – Vol 16, № 1/ – P. 30. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246619/> (date of access: 18.06.2024).
50. Clinical update on nursing home medicine: 2014 / B. J. Messinger-Rapport, J. k. Gammack, M. O. Little, J. E. Morley. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 786-801. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405709/> (date of access: 20.06.2024).
51. Clinical Update on Nursing Home Medicine: 2015 / B. J. Messinger-Rapport, A. Sanford, J. E. Morley, J. K. Gammack. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 911-922. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543006/> (date of access: 17.06.2024).
52. Cognition, function, and prevalent dementia in centenarians and near-centenarians: An individual participant data (IPD) meta-analysis of 18 studies / Y. Leung, N. Barzilai, A. Batko-Szwaczka et al. – Text : electronic // Alzheimers

Dementia. – 2023. – № 6. – P. 2265-2275. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36453627/> (date of access: 16.07.2024).

53. Cognitive function in Japanese centenarians according to the Mini-Mental State Examination / H. Inagaki, Y. Gondo, N. Hirose et al. – Text : electronic // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 6–12. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602888/> (date of access: 21.10.2024).

54. Cognitive impairment and depression among Chinese nonagenarians/centenarians / Y. Ji-Rong, D. Bi-Rong, H. Chang-Quang et al. – Text : electronic // American Journal of Geriatric Psychiatry. – 2010. – № 4. – P. 297-304. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20220596/> (date of access: 13.10.2024).

55. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians / C. Q. Huang, B. R. Dong, Y. L. Zhang et al. – Text : electronic // Hypertension Research. – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 554-558. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19478816/> (date of access: 23.06.2024).

56. Cognitive performance in centenarians and the oldest old: norms from the Georgia Centenarian Study / L. S. Miller, M. B. Mitchell, J. L. Woodard et al. – Text : electronic // Neuropsychology Developmental Cognitive B Aging Neuropsychology Cognitive. – 2010. – № 5. – P. 575-590. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20521181/> (date of access: 16.07.2024).

57. Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess / B. Arosio, R. Ostan, D. Mari et al. – Text : electronic // Mech Ageing Dev. – 2017. – Vol. 165, № B. – P. 185-194. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286214/> (date of access: 17.08.2024).

58. Comorbidity among multiple pain symptoms and anxious depression in a Dutch population sample / L. Ligthart, C. M. Visscher, C. M. van Houtem et al. – Text : electronic // PAIN. – 2014. – № 9. – P. 945-955. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981129/> (date of access: 13.05.2024).

59. Corona L. P. Markers of nutritional status and mortality in older adults: the role of anemia and hypoalbuminemia / L. P. Corona, Y. A. de Oliveira Duarte, M.

- L. Lebrão. – Text : electronic // International Journal of Geriatrics and Gerontology. – 2018. – № 18. – P. 177–182. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782162/> (date of access: 12.05.2024).
60. Corrada M. M. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study / M. M. Corrada, D. J. Berlau, C. H. Kawas. – Text : electronic // Current Alzheimer Research. – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 709-717. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471863/> (date of access: 27.06.2024).
61. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature / P. T. Nelson, I. Alafuzoff, E. H. Bigio et al. – Text : electronic // Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. – 2012. – Vol. 71, № 5. – P. 362-381. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487856/> (date of access: 07.06.2024).
62. Crews J. E. Vision impairment and hearing loss among community-dwelling older Americans: implications for health and functioning / J. E. Crews, V. A. Campbell. – Text : electronic // American Journal of Public Health. – 2004. – Vol. 94, № 5. – P. 823-829. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117707/> (date of access: 10.06.2024).
63. Daily (In)Activities of Nursing Home Residents in Their Wards: An Observation Study / M. den Ouden, M. H. Bleijlevens, J. M. Meijers et al. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 963-971. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26155723/> (date of access: 25.09.2024).
64. Decreasing prevalence of dementia in 85-year olds examined 22 years apart: the influence of education and stroke / I. Skoog, A. Börjesson-Hanson, S. Kern et al. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 6136. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733627/> (date of access: 05.09.2024).
65. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old / B. D. James, D. A. Bennett, P. A. Boyle et al. – Text : electronic // JAMA . – 2012. – Vol. 307, № 17. – P. 1798-1800. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550192/> (date of access: 30.09.2024).

66. Dementia in Australia. / Australian Institute of Health and Welfare Canberra, Cat. no. AGE 70. – Australia: AIHW, 2012. – 239 p. – Text : electronic. – URL: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/199796bc-34bf-4c49-a046-7e83c24968f1/13995.pdf?v=20230605142904&inline=true> (date of access: 19.10.2024).
67. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study / M. M. Corrada, R. Brookmeyer, A. Paganini-Hill et al. – Text : electronic // Annals of Neurology. – 2010. – № 67. P. 114-121. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186856/> (date of access: 12.08.2024).
68. Dementia: a Public Health Priority / S. T. DeKosky, L. Frölich, M. Kivipelto et al.; World Health Organization Alzheimer's disease international. – Geneva: World Health Organization, 2012. – 112 P. – ISBN 9241564458. – Text : direct.
69. Depression in the elderly: symptoms in institutionalised and non-institutionalised individuals / J. Frade, P. Barbosa, S. Cardoso, C. Nunes. – Text : electronic // Revista de Enfermagem Referência. – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 41–49. – URL: https://www.researchgate.net/publication/281631283_Depression_in_the_elderly_symptoms_in_institutionalized_and_non-institutionalised_individuals (date of access: 15.07.2024).
70. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults / W. J. Hoogendijk, P. Lips, M. G. Dik et al. – Text : electronic // Archives of General Psychiatry. – 2008. – № 65. – P. 508-512. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458202/> (date of access: 14.10.2024).
71. Depression. / National Institute of Mental Health, 2011. – Text : electronic [website] – URL: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/complete-index.shtml> (date of access: 12.03.2024).
72. Depressive Symptoms and Associated Factors in Institutionalized Elderly/ J. Jerez-Roig, N. P. de Oliveira, B. F. de Lima Filho et al. – Text : electronic //

Experimental Aging Research. – 2016. – Vol. 42, № 5. – P. 479-491. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749211/> (date of access: 16.10.2024).

73. Depressive symptoms and cognitive performance of the elderly: relationship between institutionalization and activity programs / M. C. Plati, P. Covre, K. Lukasova, E. C. de Macedo. – Text : electronic // British Journal of Psychiatry. – 2006. – № 2. – P. 118-121. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16810394/> (date of access: 05.07.2024).

74. Depressive symptoms in oldest-old women: risk of mild cognitive impairment and dementia / A. P. Spira, G. W. Rebok, K. L. Stone et al. – Text : electronic // American Journal of Geriatric Psychiatry. – 2012. – № 12. – P. 1006-1015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22015706/> (date of access: 11.03.2024).

75. Diagnosing and managing thyroid disease in the nursing home / L. J. Dominguez, M. Bevilacqua, G. Dibella, M. Barbagallo. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 9-17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187108/> (date of access: 19.04.2024).

76. Diagnosing dementia in the oldest-old / C. Brumback-Peltz, A. B. Balasubramanian, M. M. Corrada, C. H. Kawas. – Text : electronic // Maturitas. – 2011. – Vol. 70, № 2. – P. 164-168. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831546/>

77. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / American Psychiatric Association – Fourth Edition. – Washington: American Psychiatric Association, 1994. – 866 p. – Text : direct.

78. Droogsma E. Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia: from population based studies to clinical management / E. Droogsma, D. van Asselt, P. P. De Deyn. –Text : electronic // Z Gerontology and Geriatrics. – 2015. – Vol. 48, № 4. – P. 318-324. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25990006/> (date of access: 22.03.2024).

79. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial / L. Z. Rubenstein, K. R. Josephson, G. D. Wieland et al. – Text : electronic // New England

Journal of Medicine. – 1984. – Vol. 311. – P. 1664–1670. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6390207/> (date of access: 10.04.2024).

80. Effects of chronic pain on sleep quality and depression: A cross-sectional study / E. A. Alhalal, I. A. Alhalal, A. M. Alaida et al. – Text : electronic // Saudi Medical Journal. – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 315-323. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632911/> (date of access: 15.10.2024).

81. Effects of malnutrition on mortality in oldest-old inpatients with COVID-19 in the GERIA-COVID cohort / D. Sanchez-Rodriguez, G. Sacco, J. Gautier et al. – Text : electronic // Maturitas. – 2022. – Vol. 161. – P. 40-43. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688493/> (date of access: 29.11.2024).

82. Factors associated with weight loss, low BMI, and malnutrition among nursing home patients: a systematic review of the literature / B. K. Tamura, C. L. Bell, K. H. Masaki, E. J. Amella. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2013. – № 9. – P. 649-655. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639716/> (date of access: 03.04.2024).

83. Fejer R. Does back and neck pain become more common as you get older? A systematic literature review / R. Fejer, C. Leboeuf-Yde. – Text : electronic // Chiropr Man Therap. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 24. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883425/> (date of access: 17.05.2024).

84. Ferrell B. A. Pain in cognitively impaired nursing home patients / B. A. Ferrell, B. R. Ferrell, L. Rivera. – Text : electronic // Journal Pain Symptom Management. – 1995. – Vol. 10, № 8. – P. 591-598. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594119/> (date of access: 22.09.2024).

85. Fessman N. Loneliness and depression among elderly nursing home patients / N. Fessman, D. Lester. – Text : electronic // International Journal of Aging and Human Development. – 2000. – Vol. 51, № 2. – P. 137-141. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11140848/> (date of access: 10.05.2024).

86. Frailty and Autonomy among the Oldest Old: Evidence from the Multicenter Prospective AgeCoDe-AgeQualiDe Study / A. Hajek, C. Brettschneider, T. Mallon

et al. – Text : electronic // Gerontology. – 2021. – Vol. 67, № 5. – P. 591-598. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596575/> (date of access: 28.05.2024).

87. Frailty syndrome diagnosed according to the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) criteria and adverse health outcomes among community-dwelling older outpatients in Italy. A one-year prospective cohort study / C. Bilotta, P. Nicolini, A. Casè et al. – Text : electronic // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2012. – Vol. 54, № 2. – P. 23-28. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871675/> (date of access: 24.12.2024).

88. Frequency and correlates of mild cognitive impairment and dementia among the oldest old - Evidence from the representative "Survey on quality of life and subjective well-being of the very old in North Rhine-Westphalia (NRW80+)" / A. Hajek, B. Kretzler, S. C. Riedel-Heller, H. H. König. – Text : electronic // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2023. – Vol. 104. - P. 104804. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084607/> (date of access: 23.07.2024).

89. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment / M. J. Kaiser, J. M. Bauer, C. Rämsch et al.; Mini Nutritional Assessment International Group. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2010. – Vol. 58, № 9. – P. 1734-1738. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863332/> (date of access: 10.06.2024).

90. Fries J. F. Aging, natural death, and the compression of morbidity / J. F. Fries. – Text : electronic // New England Journal of Medicine. – 1980. – Vol. 303, № 3. – P. 130-135. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7383070/> (date of access: 25.06.2024).

91. Functional impairment and serum albumin predict in-hospital mortality in nonagenarians with acute infection: a retrospective cohort study / W. Huang, Y. Sun, Y. Xing, C. Wang. – Text : electronic // BMC Geriatric. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 269. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615427/> (date of access: 08.09.2024).

92. Functional status and mortality at month and year in nonagenarians hospitalized due to acute medical illness / A. Socorro García, M. de la Puente, B.

Perdomo et al. – Text : electronic // European Journal of Internal Medicine. – 2015. – № 26. – P. 705-708. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320014/> (date of access: 29.07.2024).

93. Galesi L. F. Association between indicators of dementia and nutritional status in institutionalised older people / L. F. Galesi, V. A. Leandro-Merhi, M. R. de Oliveira. – Text : electronic // International Journal of Older People Nursing. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 236-243. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394646/> (date of access: 10.03.2024).

94. Gender effect on well-being of the oldest old: a survey of nonagenarians living in Tuscany: the Mugello study / L. Padua, P. Pasqualetti, D. Coraci et al. – Text : electronic // Journal of the Neurological Sciences. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 509-517. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313171/> (date of access: 11.06.2024).

95. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine / R. Ostan, D. Monti, P. Guerresi et al. – Text : electronic // Clinical science. – 2016. – Vol. 130, № 19 – P. 1711-1725. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555614/> (date of access: 10.09.2024).

96. Geriatric syndromes in a centenarians population. / C. Croize-Pourcelet, E. Nouguerede, D. Rey et al. – Text : electronic // Aging clinical and experimental research. – 2022. – Vol. 34, № 12. – P. 3131-3136. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36083575/> (date of access: 15.06.2024).

97. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept / S. K. Inouye, S. Studenski, M. E. Tinetti, G. A. Kuchel. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2007. – Vol. 55, № 5. – P. 780-791. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17493201/> (date of access: 17.05.2024).

98. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys / H. Cai, Y. Jin, R. Liu et al. – Text :

electronic // Asian Journal of Psychiatry. – 2023. – № 80. – P. 103417. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36587492/> (date of access: 18.10.2024).

99. Global status report on the public health response to dementia / World Health Organization [website]. – Geneva, 2021. – Text : electronic. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (date of access: 11.04.2024).

100. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016. – Text : electronic // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 1459-1544. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733281/> (date of access: 14.11.2024).

101. Gómez-Gómez M. E. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions / M. E. Gómez-Gómez, S. C. Zapico. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1-18. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2842> (date of access: 20.07.2024).

102. Guidelines abstracted from the American Academy of Neurology's Dementia Guidelines for Early Detection, Diagnosis, and Management of Dementia / AGS Clinical Practice Committee. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2003. – Vol. 51, № 6. – P. 869-873. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12757578/> (date of access: 10.09.2024).

103. He W. Older Americans with a Disability: 2008–2012 / W. He, L. J. Larsen; U.S. Census Bureau, American Community Survey Reports, ACS-29, – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2014. – Text : electronic. – URL:

https://www.researchgate.net/publication/330205425_Older_Americans_With_a_Disability_2008-

[2012_American_Community_Survey_Reports_Economics_and_Statistics_Administration_Older_Americans_With_a_Disability_2008-2012_Suggested_Citat](https://www.researchgate.net/publication/330205425_Older_Americans_With_a_Disability_2008-2012_American_Community_Survey_Reports_Economics_and_Statistics_Administration_Older_Americans_With_a_Disability_2008-2012_Suggested_Citat) (date of access: 23.07.2024).

104. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span / S. L. Andersen, P. Sebastiani, D. A. Dworkis et al. – Text : electronic // Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 395-405. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22219514/> (date of access: 23.08.2024).
105. Hugo J. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment / J. Hugo, M. Ganguli. – Text : electronic // Clinics in Geriatric Medicine. – 2014. – № 30. – P. 421-442. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037289/> (date of access: 23.05.2024).
106. Hyperglycemia and hypoglycaemia in patients with diabetes in skilled nursing facilities / R. Patell, D. Nigmatouline, J. Bena et al. – Text : electronic // Endocrine Practice. – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 458-465. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28156156/> (date of access: 25.10.2024).
107. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment / P. Laurberg, S. Andersen, B. I. Pedersen, A. Carle. – Text : electronic // Drugs and Aging. – 2005. – № 22. – P. 23–38. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15663347/> (date of access: 24.07.2024).
108. Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain / E. P. Cherniack, H. Florez, B. A. Roos et al. – Text : electronic // Journal of Nutrition, Health and Aging. – 2008. – № 12. – P. 366-373. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18548173/> (date of access: 10.07.2024).
109. ICC-dementia (International Centenarian Consortium - dementia): an international consortium to determine the prevalence and incidence of dementia in centenarians across diverse ethnorracial and sociocultural groups / H. Brodaty, C. Woolf, S. Andersen et al. – Text : electronic // BMC Neurology. – 2016. – Vol. 21, № 16. – P. 52. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098177/> (date of access: 24.10.2024).
110. Identifying residents at greater risk for cognitive decline by minimum data set in long-term care settings / L. Y. Chen, L. K. Liu, L. N. Peng, H. M. Lin. – Text : electronic // Journal of clinical gerontology and geriatrics. – 2014. – № 5. – P. 122–

126. — URL:
https://www.researchgate.net/publication/264674041_Identifying_residents_at_greater_risk_for_cognitive_decline_by_Minimum_Data_Set_in_long-term_care_settings (date of access: 10.05.2024).
111. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' project / A. San-José, A. Agustí, X. Vidal et al. – Text : electronic // BMC Geriatric. – 2015. – № 15. – P. 42. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25887546/> (date of access: 20.05.2024).
112. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study / C. L. Satizabal, A. S. Beiser, V. Chouraki et al. – Text : electronic // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, № 6. – P. 523-532. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26863354/> (date of access: 14.08.2024).
113. Incidence of dementia: does gender make a difference? / A. Ruitenberg, A. Ott, J. C. van Swieten et al. – Text : electronic // Neurobiology Aging. – 2001. – № 22. – P. 575–580. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11445258/> (date of access: 17.07.2024).
114. Individual and institutional factors associated with functional disability in nursing home residents: An observational study with multilevel analysis / R. Serrano-Urrea, V. Gómez-Rubio, D. Palacios-Ceña et al. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – № 12. – P. 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846744/> (date of access: 10.05.2024).
115. Jaul E. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population / E. Jaul, J. Barron. – Text : electronic // Frontiers in Public Health. – 2017. – № 5. – P. 335. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29312916/> (date of access: 22.08.2024).
116. Jorm AF. The incidence of dementia: a meta-analysis / A. F. Jorm, D. Jolley. – Text : electronic // Neurology. – 1998. – Vol. 51, № 3. – 728-733. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9748017/> (date of access: 19.11.2024).

117. Kawas C. H. The oldest old and the 90+ Study / C. H. Kawas. – Text : electronic // *Alzheimers Dementia*. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 56-59. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632002/> (date of access: 23.05.2024).
118. Kawas C. H. What have we learned from cognition in the oldest-old / C. H. Kawas, N. Legdeur, M. M. Corrada. – Text : electronic // *Current Opinion in Neurology*. – 2021. – Vol. 34. № 2. – P. 258-265. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560671/> (date of access: 26.10.2024).
119. Kojima G. Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Kojima. – Text : electronic // *Journal of Geriatric Physical Therapy*. – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 42-48. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27341327/> (date of access: 12.08.2024).
120. Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Kojima. – Text : electronic // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 940-945. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255709/> (date of access: 29.10.2024).
121. Lack of associations between modifiable risk factors and dementia in the very old: findings from the Cambridge City over-75s cohort study / K. Deckers, S. Köhler, M. van Boxtel, et al. – Text : electronic // *Aging and Mental Health*. – 2018. – Vol. 22, № 10. – P. 1272-1278. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151002/> (date of access: 18.09.2024).
122. Lee S. L. Genome instability biomarkers and blood micronutrient risk profiles associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / S. L. Lee, P. Thomas, M. Fenech. – Text : electronic // *Mutation Research*. – 2015. – Vol. 776. – P. 54-83. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364206/> (date of access: 11.05.2024).
123. Lee S. W. Life Satisfaction and Depression in the Oldest Old: A Longitudinal Study / S. W. Lee, J. S. Choi, M. Lee. – Text : electronic // *International Journal of Aging and Human Development*. – 2020. – Vol. 91, № 1. – P. 37-59. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997819/> (date of access: 21.11.2024).

124. Leng O. Hypothyroidism in the older population. / O. Leng, S. Razvi. – Text : electronic // Thyroid Research. – 2019. – № 12. – P. 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774717/> (date of access: 25.10.2024).
125. Life expectancy and healthy life expectancy at birth : Health at a Glance Europe 2014. – Paris: OECD Publishing, 2014. – 144 p. – Text : electronic. – URL: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2014_health_glance_eur-2014-en.html (date of access: 02.08.2024).
126. Lipoprotein(a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors / G. Baggio, S. Donazzan, D. Monti et al. – Text : electronic // FASEB Journal. – 1998. – Vol. 12, № 6. – P. 433-437. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535215/> (date of access: 12.10.2024).
127. Living arrangements of older persons / UN, 2020 United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020), World Population Ageing 2020 Highlights. – New-York: United Nations, 2020. – 33p. – Text : electronic . – https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf (date of access: 12.05.2024).
128. Longitudinal Predictors of Institutionalization in Old Age / A. Hajek, C. Brettschneider, C. Lange et al. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. 144203. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658776/> (date of access: 14.07.2024).
129. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability / S. W. Geerlings, J. W. Twisk, A. T. Beekman et al. – Text : electronic // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. – 2002. – Vol. 37, № 1. – P. 23-30. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926200/> (date of access: 26.03.2024).
130. Low Serum Vitamin D Status Is Associated with Incident Alzheimer's Dementia in the Oldest Old / D. Melo van Lent, S. Egert, S. Wolfsgruber et al. –

Text : electronic // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 61. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36615719/> (date of access: 30.04.2024).

131. Male/female ratio in centenarians: a possible role played by population genetic structure / G. Passarino, C. Calignano, A. Vallone et al. – Text : electronic // *Experimental Gerontology*. – 2002. – Vol. 37, № 10-11. – P. 1283-1289. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12470842/> (date of access: 21.07.2024).

132. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease / A. Kimura, T. Sugimoto, K. Kitamori et al. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 8. – P. 1951. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434232/> (date of access: 20.11.2024).

133. Malnutrition Screening and Assessment in Hospitalised Older People: A Review / E. Dent, E. O. Hoogendijk, R. Visvanathan, O. R. L. Wright. – Text : electronic // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2019. – № 23. – P. 431-441. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021360/> (date of access: 14.11.2024).

134. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association / M. N. Munshi, H. Florez, E. S. Huang et al. – Text : electronic // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 308-318. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26798150/> (date of access: 15.04.2024).

135. Manias E. Inappropriate medication use in hospitalised oldest old patients across transitions of care / E. Manias, A. Maier, G. Krishnamurthy. – Text : electronic // *Aging clinical and experimental research*. – 2019. – № 11. – P. 1661-1673. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632078/> (date of access: 25.07.2024).

136. Meng X. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses / X. Meng, C. D'Arcy. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 38268. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675535/> (date of access: 15.10.2024).

137. Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women / K. Yaffe, L. E. Middleton, L. Y. Lui et al. – Text : electronic // Archives of Neurology. – 2011. – Vol. 68, № 5. – P. 631-636. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555638/> (date of access: 12.05.2024).
138. Nakanishi T. Consideration on serum triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) concentration and T3/T4 ratio in the patients of senile dementia--is it possible to prevent cerebro-vascular dementia? / T. Nakanishi. – Text : electronic // Igaku Kenkyu. – 1990. – Vol. 60, № 1. – P. 18-25. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2288182/> (date of access: 12.11.2024).
139. Namasivayam AM. Malnutrition and Dysphagia in long-term care: a systematic review. / A. M. Namasivayam, C. M. Steele. – Text : electronic // Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics. – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 1-21. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803601/> (date of access: 22.03.2024).
140. Natural history of depression in the oldest old: population-based prospective study / M. L. Stek, D. J. Vinkers, J. Gussekloo et al. – Text : electronic // British Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 188. – P. 65-69. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388072/> (date of access: 05.08.2024).
141. Neurogeriatrics-a vision for improved care and research for geriatric patients with predominating neurological disabilities / A. H. Jacobs, K. Emmert, R. Baron et al. – Text : electronic // Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie. – 2020. – Vol. 53, № 4. – P. 340-346. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430766/> (date of access: 20.10.2024).
142. Normal cognitive aging / C. N. Harada, M. C. Natelson Love, K. L. Triebel. – Text : electronic // Clinics in Geriatric Medicine. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 737–752. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094294/> (date of access: 10.07.2024).
143. Offspring of centenarians have a favorable lipid profile / N. Barzilai, I. Gabriely, M. Gabriely et al. Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2001. – Vol. 49, № 1. – P. 76-79. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207846/> (date of access: 23.07.2024).

144. Older Americans 2016: Key Indicators of Well-Being / Federal Interagency Forum on Aging-related Statistics. – Washington : 2016. – 204 p. – Text : electronic. – URL: <https://agingstats.gov/docs/LatestReport/Older-Americans-2016-Key-Indicators-of-WellBeing.pdf> (date of access: 10.09.2024).
145. Olsen T. Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: an effect of disease not age / T. Olsen, P. Laurberg, J. Weeke. – Text : electronic // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1978. – Vol. 47, № 5. – P. 1111-1115. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/263341/> (date of access: 23.03.2024).
146. Operationalized definition of older adults with high cognitive performance / W. V. Borelli, K. C. Carmona, A. Studart-Neto et al. – Text : electronic // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 221-227. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425784/> (date of access: 22.11.2024).
147. Pain among the oldest old in community and institutional settings / J. Zyczkowska, K. Szczerbińska, M. R. Jantzi, J. P. Hirdes. – Text : electronic // *PAIN*. – 2007. – Vol. 129, № 1-2. – P. 167-176. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17250966/> (date of access: 11.03.2024).
148. Palmer M. H. Risk factors for urinary incontinence one year after nursing home admission / M. H. Palmer, P. S. German, J. G. Ouslander. – Text : electronic // *Research in Nursing and Health*. – 1991. – № 6. – P. 405-412. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1792342/> (date of access: 04.09.2024).
149. Perls T. Dementia-free centenarians / T. Perls. – Text : electronic // *Experimental Gerontology*. – 2004. – Vol. 39, № 11-12. – P. 1587-1593. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582273/> (date of access: 12.06.2024).
150. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review / A. Carvalho, I. M. Rea, T. Parimon, B. J. Cusack. – Text : electronic // *Clinical Interventions in Aging*. – 2014. – № 9. – P. 661–682. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748784/> (date of access: 12.11.2024).
151. Physical activity levels in cognitively normal and cognitively impaired oldest-old and the association with dementia risk factors: a pilot study / M. Muurling, M.

Badissi, C. de Boer et al. – Text : electronic // BMC Geriatric. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 129. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11255456/> (date of access: 20.04.2024).

152. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart / K. Christensen, M. Thinggaard, A. Oksuzyan et al. – Text : electronic // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P. 1507-1513. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849796/> (date of access: 24.09.2024).

153. Physical Frailty and Cognitive Impairment in Older Adults in United States Nursing Homes / Y. Yuan, K. L. Lapane, J. Tjia et al. – Text : electronic // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 60-67. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887723/> (date of access: 21.11.2024).

154. Predictive factors for dementia and cognitive impairment among residents living in the veterans' retirement communities in Taiwan: Implications for cognitive health promotion activities / L. Y. Chen, Y. H. Wu, C. Y. Huang et al. – Text : electronic // International Journal of Geriatrics and Gerontology. – 2017. – № 1. – P. 7-13. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436185/> (date of access: 26.04.2024).

155. Prevalence and correlates of depression in a population of nonagenarians / Y. Forsell, A. F. Jorm, E. von Strauss, B. Winblad. – Text : electronic // Br J Psychiatry. – 1995. – Vol. 167, № 1. – P. 61-64. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7551611/> (date of access: 21.05.2024).

156. Prevalence and correlates of hearing and visual impairments in European nursing homes: results from the SHELTER study / Y. Yamada, M. Vlachova, T. Richter et al. – Text : electronic // American Medical Directors Association. – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 738–743. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984787/> (date of access: 27.03.2024).

157. Prevalence of concurrent hearing and visual impairment in US adults: The National Health Interview Survey, 1997-2002 / A. J. Caban, D. J. Lee, O. Gómez-Marín et al. – Text : electronic // American Journal of Public Health. – 2005. – Vol.

- 95, № 11. – P. 1940-1942. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16195516/> (date of access: 10.09.2024).
158. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ Study / M. M. Corrada, R. Brookmeyer, D. Berlau et al. – Text : electronic // *Neurology*. – 2008. – № 71. – P. 337–343. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596243/> (date of access: 17.10.2024).
159. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard, H. Boter, R. A. Schoevers, R. S. Oude Voshaar. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 1487-1492. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22881367/> (date of access: 17.04.2024).
160. Prevalence of pain and its associated factors among the oldest-olds in different care settings - results of the AgeQualiDe study / T. Mallon, A. Ernst, C. Brettschneider et al.; AgeCoDe & AgeQualiDe study group. – Text : electronic // *BMC Family Practice*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 85. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885656/> (date of access: 10.05.2024).
161. Prevalence of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community / J. R. Evans, A. E. Fletcher, R. P. Wormald et al. – Text : electronic // *British Journal of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 86, № 7. – P. 795-800. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084753/> (date of access: 16.08.2024).
162. Recent developments in pain in dementia / E. Scherder, J. Oosterman, D. Swaab et al. – Text : electronic // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330, № 7489. – P. 461-464. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15731144/> (date of access: 10.09.2024)
163. Reference values for the Mini-Mental State Examination (MMSE) in octo- and nonagenarians / T. J. Heeren, A. M. Lagaay, W. C. von Beek et al. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1990. – Vol. 38, № 10. – P. 1093-1096. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2229862/> (date of access: 10.07.2024).

164. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis / P. Soysal, N. Veronese, T. Thompson et al. – Text : electronic // Ageing Research Reviews – 2017. – Vol. 36. – P. 78-87. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366616/> (date of access: 10.09.2024)
165. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines / World Health Organization [website]. – Geneva, 2019. – 96 p. – Text : electronic. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543> (date of access: 10.02.2024).
166. Robertson D. A. Frailty and cognitive impairment--a review of the evidence and causal mechanisms / D. A. Robertson, G. M. Savva, R. A. Kenny. – Text : electronic // Ageing Research Reviews. – 2013. – № 4. – P. 840-851. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831959/> (date of access: 05.03.2024).
167. Rockwood K. How should we grade frailty in nursing home patients? / K. Rockwood, M. J. Abeysondera, A. Mitnitski. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2007. – № 9. – P. 595-603. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998116/> (date of access: 11.07.2024).
168. Savvas S. M. Overview of Pain Management in Older Adults / S. M. Savvas, S. J. Gibson. – Text : electronic // Clinics in Geriatric Medicine. – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 635-650. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741960/> (date of access: 15.06.2024).
169. Scherder E. J. A. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology / E. J. A. Scherder, J. A. Sergeant, D. F. Swaab. – Text : electronic // Lancet Neurology. – 2003. – № 2. – P. 677–86. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14572736/> (date of access: 02.07.2024).
170. Schmader K. E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy / K. E. Schmader. – Text : electronic // Clinical Journal of Pain. – 2002. – Vol. 18, № 6. – P. 350-354. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441828/> (date of access: 15.12.2024).
171. Selbaek G. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes / G.

- Selbaek, Q. Kirkevold, K. Engedal. – Text : electronic // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2007. – № 9. – P. 843-849. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193341/> (date of access: 08.08.2024).
172. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination for identifying dementia in the oldest-old: the 90 + study / K. Kahle-Wroblewski, M. M. Corrada, B. Li, C. H. Kawas. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2007. – Vol. 55, № 2. – P. 284-289. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17302668/> (date of access: 15.09.2024).
173. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Depression in Older Adults: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / H. Li, D. Sun, A. Wang et al. – Text : electronic // American Journal of Geriatric Psychiatry. – 2019. – № 11. – P. 1192-1202. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262683/> (date of access: 18.06.2024).
174. Serum albumin concentration and cognitive impairment / D. J. Llewellyn, K. M. Langa, R. P. Friedland, I. A. Lang. – Text : electronic // Current Alzheimer Research. – 2010. – № 1. – P. 91-96. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205675/> (date of access: 18.11.2024).
175. Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy elderly Italian community dwellers / G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli et al. – Text : electronic // Journal of Gerontology: Biological Sciences and the Journal of Gerontology: Medical Sciences. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 1017-1021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127106/> (date of access: 21.03.2024).
176. Shen L. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis / L. Shen, H. F. Ji. – Text : electronic // Journal of Nutrition. – 2015. – № 14. – P. 76-81. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231781/> (date of access: 12.07.2024).
177. Skoog I. Dementia: Dementia incidence - the times, they are a-changing / I. Skoog. – Text : electronic // Nature Reviews Neurology. – 2016. – № 6. – P. 316-318. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103471/> (date of access: 10.11.2024).

178. Slavin M. J. Challenges of diagnosing dementia in the oldest old population. / M. J. Slavin, H. Brodaty, P. S. Sachdev. – Text : electronic // Journal of Gerontology: Biological Sciences and the Journal of Gerontology: Medical Sciences. – 2013. – Vol. 68, № 9. – P. 1103–1111. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23685769/> (date of access: 04.10.2024).
179. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review / R Peters, R. Poulter, J. Warner et al. – Text : electronic // BMC Geriatric. – 2008. – № 8. – P. 36-48. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19105840/> (date of access: 09.04.2024).
180. Sources of variation on the mini-mental state examination in a population-based sample of centenarians / T. Dai, A. Davey, J. L. Woodard et al. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2013. – Vol. 61, № 8. – P. 1369-1376. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889552/> (date of access: 10.04.2024).
181. Stern Y. Cognitive reserve / Y. Stern, D. Barulli. – Text : electronic // Neuropsychologia. – 2009. – Vol. 47, № 10. – P. 2015-2028. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753132/> (date of access: 13.11.2024).
182. Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population / S. C. Waring, R. S. Doody, V. N. Pavlik et al. – Text : electronic // Alzheimer Disease and Associated Disorders. – 2005. – № 19. – P. 178–183. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16327343/> (date of access: 10.09.2024)
183. Systematic review of the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes: descriptive studies with urinary incontinence as primary focus / B. Roe, L. Flanagan, B. Jack et al. – Text : electronic // Journal of Advanced Nursing. – 2011. – Vol. 67, № 2. – P. 228-250. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21105895/> (date of access: 15.10.2024).
184. The global impact of dementia. Analysis of prevalence, incidence, costs and trends. World Alzheimer Report 2015 / M. Prince, O. Wimo, M. Guerchet et al. - London: Alzheimer's Disease International, 2015. – 15 p. – Text : electronic. – URL: https://www.researchgate.net/publication/281555306_World_Alzheimer_Report_2

015_The_Global_Impact_of_Dementia_An_Analysis_of_Prevalence_Incidence_Cost_and_Trends (date of access: 12.06.2024).

185. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update / E. R. Lenz, L. C. Pugh, R. A. Milligan et al. – Text : electronic // ANS Advances in Nursing Science. – 1997. – № 3. – P. 14-27. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055027/> (date of access: 11.03.2024).

186. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland / P. C. Hannaford, J. A. Simpson, A. F. Bisset et al. – Text : electronic // Journal Family Practice. – 2005. – № 3. – P. 227-33. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772117/> (date of access: 18.06.2024).

187. The Prevalence, Incidence, and Correlates of Fecal Incontinence Among Older People Residing in Care Homes: A Systematic Review / M. K. Musa, S. Saga, L. R. Blekken et al. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2019. – № 8. – P. 956-962. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129021/> (date of access: 16.08.2024).

188. The Role of Social Isolation and the Development of Depression. A Comparison of the Widowed and Married Oldest Old in Germany / F. Förster, M. Lupp, A. Pabst et al. – Text : electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 13. – P. 6986. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210083/> (date of access: 19.10.2024).

189. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age / J. Gussekloo, E. van Exel, A. J. de Craen et al. – Text : electronic // JAMA. – 2004. – Vol. 292, № 21. – P. 2591-2599. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572717/> (date of access: 19.10.2024).

190. Use of serum albumin and activities of daily living to predict mortality in long-lived individuals over 95 years of age: a population-based study / Z. Liu, G. Zhong, S. Li et al. – Text : electronic // Age (Dordr). – 2015. – № 37. – P. 9809 - 9817. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178970/> (date of access: 10.04.2024).

191. Van Schoor N. M. Worldwide vitamin D status / N. M. van Schoor, P. Lips. – Text : electronic // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – № 25(4). – p. 671-680. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872807/> (date of access: 16.05.2024).
192. Vandewoude M. Nutritional screening strategy in nonagenarians: the value of the MNA-SF (mini nutritional assessment short form) in NutriAction / M. Vandewoude, A. van Gossum. – Text : electronic // *Journal of Nutrition, Health and Aging.* – 2013. – № 4. – P. 310-314. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538651/> (date of access: 18.09.2024).
193. Veizi B. G. Y. Geriatric syndromes in the population older than 90 years: The prevalence and association with chronic diseases. / B. G. Y. Veizi, I. Taşcı, M. I. Naharci. – Text : electronic // *Australasian Journal on Ageing.* – 2023. – Vol. 42, № 3. – P. 472-479. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37161641/> (date of access: 12.11.2024).
194. Visual impairment and health-related quality of life among elderly adults with age-related eye diseases / Y. Li, J. E. Crews, L. D. Elam-Evans et al. – Text : electronic // *Quality of Life Research.* – 2011. – № 6. – P. 845-852. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191655/> (date of access: 07.06.2024).
195. Vitamin D - a review / M. L. Stroud, S. Stilgoe, V. E. Stott et al. – Text : electronic // *Australian Family Physician.* – 2008. – Vol. 37, № 12. – P. 1002-1005. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19142273/> (date of access: 10.11.2024).
196. Vitamin D deficiency and lifestyle factors in the oldest old / C. Sumiya, Y. Arai, M. Takayama et al. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2010. – Vol. 58, № 11. – P. 2242-2244. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054317/> (date of access: 28.06.2024).
197. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults / C. H. Wilkins, Y. I. Sheline, C. M. Roe et al. – Text : electronic // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2006. – № 14. – P. 1032-1040. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138809/> (date of access: 10.02.2024).

198. 'Waar is de zon die mij zal verblijden....'; vitamine D-deficiëntie en depressie bij ouderen [Can I have some sunshine to cheer me up? vitamin D deficiency and depression in the elderly] / S. G. Stalpers-Konijnenburg, R. M. Marijnissen, A. B. Gaasbeek et al. – Text : electronic // Tijdschrift voor Psychiatrie. – 2011. – Vol. 53, № 6. – P. 365-370. – URL: https://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/en/artikelen/article/50-9084_Waar-is-de-zon-die-mij-zal-verblijden-vitamine-D-deficientie-en-depressie-bij-ouderen (date of access: 17.05.2024).
199. Walk on the sunny side of life--epidemiology of hypovitaminosis D and mental health in elderly nursing home residents / V. Verhoeven, K. Vanpuyenbroeck, M. Lopez-Hartmann et al. – Text : electronic // Journal of Nutrition, Health and Aging. – 2012. – № 4. – P. 417-420. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499468/> (date of access: 10.09.2024)
200. Wang B. Association between family functioning and cognitive impairment among Chinese nonagenarians/centenarians. / B. Wang, P. He, B. Dong. – Text : electronic // Geriatrics and Gerontology International. – 2015. – № 9. – P. 1135-1142. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495588/> (date of access: 06.08.2024).
201. What Determines Cognitive Functioning in the Oldest-Old? The EMIF-AD 90+ Study / N. Legdeur, M. Badissi, M. Yaqub et al. Text : electronic // Journals of Gerontology Series B Psychological Sciences and Social Sciences. – 2021. – Vol. 76, № 8. – P. 1499-1511. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898275/> (date of access: 18.08.2024).
202. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia / S. Gauthier, P. Rosa-Neto, J. A. Morais, C. Webster. - London: Alzheimer's Disease International, 2021. – 314 p. – Text : electronic. – URL: <https://cdn.alzheimers.org.nz/wp-content/uploads/2021/09/World-Alzheimer-Report-2021-Web.pdf> (date of access: 18.04.2024).
203. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support / S. Gauthier, C. Webster, S. et al. – London: Alzheimer's Disease

International, 2022. – 416 p. – Text : electronic. – URL: <https://cdn.alzheimers.org.nz/wp-content/uploads/2022/09/World-Alzheimer-Report-2022.pdf> (date of access: 20.06.2024).

204. Wu I. C. Longevity and successful aging / I. C. Wu, L. C. Hahn, X. Z. Lin. – Text : electronic // Journal of Internal Medicine of Taiwan. – 2008. – № 19. – P. 394-400. – URL: https://www.researchgate.net/publication/287324917_Longevity_and_successful_aging (date of access: 11.07.2024).

205. Yang Z. Dementia in the oldest old / Z. Yang, M. J. Slavin, P. S. Sachdev. – Text : electronic // Nature Reviews Neurology. – 2013. – № 7. – P. 382-393. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732531/> (date of access: 13.09.2024).