

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШАРАШКИНА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

**Старческая астения: клинические фенотипы,
прогноз, стратегия ведения**

3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН
Ткачева Ольга Николаевна

Москва–2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1. Синдром старческой астении: эпидемиология, этиология, патогенез	23
1.2 Современные методы диагностики синдрома старческой астении	322
1.2.1 Инструменты скрининга старческой астении	322
1.2.2 Комплексная гериатрическая оценка как основной метод диагностики и лечения синдрома старческой астении	377
1.3. Клинические фенотипы старческой астении	44
1.3.1. Мультиморбидность и старческая астения	47
1.3.2. Когнитивные нарушения и старческая астения	51
1.3.3. Метаболические нарушения и старческая астения	544
1.3.5. Функциональная активность и старческая астения	57
1.4 Подходы к оценке прогноза при синдроме старческой астении	655
1.5. Современная концепция комплексного ведения пациентов с синдромом старческой астении в амбулаторной практике	70
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	80
2.1. Одномоментное многоцентровое когортное исследование по изучению частоты выявления, факторов риска и клинических характеристик синдрома старческой астении у лиц пожилого и старческого возраста	82
2.2. Определение фенотипов старческой астении	866
2.3. Исследование прогностических факторов неблагоприятного исхода у пациентов пожилого и старческого возраста	88
2.4. Проспективное однолетнее исследование по изучению эффективности комплексного ведения синдрома старческой астении	92

2.5. Общеклинические методы исследования	944
2.6. Инструментальные и лабораторные методы исследования	99
2.7. Статистический анализ данных	100
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	1044
3.1. Старческая астения, частота выявления, гендерные и возрастные особенности	1044
3.1.1. Клинические ассоциации синдрома старческой астении с ХНИЗ и основными ГС.....	120
3.2. Основные клинико-патогенетические фенотипы старческой астении...	12323
3.2.1. Кластерный анализ в группе пациентов со старческой астенией в возрасте 60 лет и старше	1233
3.2.2. Кластерный анализ пациентов 90 лет и старше	128
3.3. Прогноз утраты автономности по результатам по результатам скрининга старческой астении в трехлетнем ретроспективном исследовании	156
3.4. Прогноз риска смерти трехлетнего по результатам КГО в трехлетнем проспективном исследовании в разных возрастных группах	16262
3.5. Разработка прогностического индекса на основе анализа факторов риска утраты автономности и смерти.....	185
3.6. Разработка и оценка эффективности комплексного ведения старческой астении на основе прогноза и фенотипов по данным проспективного исследования.....	196
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	205
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	241
ВЫВОДЫ	245
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	248
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ	249

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	250
ТЕРМИНОЛОГИЯ	253
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Принципы стратегии долговременного ведения пациентов с учетом групп риска на основе гериатрического индекса.....	303
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Принципы стратегии долговременного ведения пациентов различных клинических фенотипов	310
ПРИЛОЖЕНИЕ С. Индивидуальная программа реабилитации.....	315

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последнее столетие в мире сформировалась устойчивая тенденция к старению населения. Демографические изменения связаны с увеличением абсолютной и относительной численности лиц пожилого и старческого возраста [4]. Тренд на старение населения остается актуальным и для России: в период с 2023 по 2045 годы доля населения старше трудоспособного возраста вырастет с 24,5% до 26,9% [5].

В качестве ведущего гериатрического синдрома и основной точки приложения усилий по профилактике, лечению и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста в настоящее время рассматривается синдром старческой астении (ССА) [85, 143]. Современная концепция старческой астении (СА) включает снижение физиологического резерва вследствие развития мультисистемной физиологической дисрегуляции с нарушением нейроэндокринных, метаболических процессов и развитием хронического воспаления [143, 85, 296].

Распространенность СА варьирует и зависит от возраста, лиц, включенных в эпидемиологические исследования, их пола, места проживания, а также используемых инструментов диагностики. По данным ряда исследований частота выявления СА составляет от 12% до 24% [298, 354]. В российской популяции распространенность СА в контексте мультиморбидности, возрастных и гендерных особенностей остается недостаточно изученной.

Разнообразие клинических проявлений СА обусловлено сложными механизмами развития, на которые оказывают влияние биологические,

генетические, психо-социальные факторы, а также факторы окружающей среды [306]. Кроме того, отмечается широкая межиндивидуальная вариабельность времени начала старения с появлением признаков СА и скорости ее прогрессирования. [156]. Существующая классификация выделяет легкую, умеренную и тяжелую степень СА, однако она полностью не отражает клиническую картину синдрома. Исследования по выделению фенотипов СА единичны и основываются только на функциональной активности — по уровню зависимости от посторонней помощи [266, 308] и по степени нарушения мобильности [212, 250]. В этой связи особую актуальность приобретают исследования, направленные на выделение наиболее типичных клинических фенотипов СА, что позволит стратифицировать пациентов для определения наиболее эффективных подходов к терапии и поддержанию качества жизни.

Наличие СА повышает риск развития неблагоприятных исходов: госпитализаций в 1,2–1,8 раза, развития функциональных дефицитов в 1,6–2,0 раза, смерти в 1,8–2,3 раза, физических ограничений в 1,5–2,6 раз, падений и переломов в 1,2–2,8 раз [13, 380]. Прогноз при СА определяется индивидуальным профилем состоянием здоровья, ранее перенесенными заболеваниями, степенью утраты функциональной активности. Поиск инструментов оценки прогноза неблагоприятных событий у пациентов СА продолжается во всем мире. Исследований, посвященных изучению прогнозирования смертности, снижения физического функционирования и когнитивных функций, в целом довольно мало [85, 389]. Разработка прогностического инструмента даст возможность последующего определения целевых вмешательств, направленных на улучшение и поддержание статуса питания, физической и социальной активности, персонализацию терапии.

Современная концепция комплексного ведения пациентов с ССА направлена на предупреждение прогрессирования функциональных дефицитов, сохранение автономности пожилого человека и увеличение продолжительности качественной жизни [156, 254]. Планы ведения пациентов с СА многокомпонентные, основываются на результатах КГО, включают комплекс физических упражнений,

когнитивный тренинг, модификацию питания, поддержание социальной активности у пациентов и ряд мероприятий, направленных на улучшения качества жизни.

В настоящее время получено недостаточно данных об эффективности подобных программ при СА [314, 406]. Тогда как опыт ведения пожилых пациентов подтверждает целесообразность применения комплексного подхода. На сегодняшний день исследования по возможности обратимости СА и профилактики ее прогрессирования изучены недостаточно [38, 100, 101]. Перспективным представляется создание и оценка эффективности комплексного ведения пациентов с ССА, основанного на определении групп риска, прогноза и ожидаемой продолжительности жизни.

Таким образом, СА является важнейшей проблемой, определяющей высокую значимость ее изучения, требующего комплексного подхода к оценке эпидемиологических, клинических и диагностических аспектов, направленных на выделение фенотипов, оценку прогноза и разработку подходов к ведению, что подтверждает актуальность темы настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время СА изучают во многих странах мира, современная концепция СА включает тесную взаимосвязь с сопутствующими заболеваниями, также определяется степенью физических, когнитивных, биологических и социальных нарушений [101, 187, 381, 384]. Однако в большинстве отечественных и зарубежных работ преимущественно оценивается влияние СА на прогрессирование соматических заболеваний, а также распространенность СА при различных стрессовых ситуациях, таких как хирургическое лечение,

онкологические заболевания и острые сердечно-сосудистые нарушения. Ограничено количество исследований, касающихся классификации СА и выделения клинических вариантов течения. Попытки выделить клинические фенотипы СА малочисленны и в основном основаны на изменении функционального, когнитивного статуса, нарушении мобильности [250, 390].

Ключевым моментом стратегии долгосрочного ведения мультиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше со старческой астенией является определение прогноза. Определение риска при диагностике СА дает возможность улучшить прогноз функционального восстановления, поскольку ложится в основу принятия клинических решений, учитывающих потенциальные преимущества, риски и бремя в зависимости от степени тяжести СА и дополнительных факторов, влияющих на состояние пожилого человека [240, 323]. В последние годы использовались разные модели для оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с пневмонией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда (ИМ), транзиторной ишемической атакой (ТИА), онкологическими заболеваниями, депрессией и деменцией [159]. Среди них Тилбургский показатель хрупкости (*англ.* Tilburg Frailty Indicator), опросник PRISMA-7, мультидоменный прогностический индекс [315] обладают умеренной чувствительностью и специфичностью [315]. Однако большинство из них учитывают только тяжесть заболевания и мультиморбидность. Существующие работы представляются малочисленными и противоречивыми.

В настоящее время нет единого и полноценного представления о комплексном лечении пациентов с СА, основные составляющие базируются на ранее разработанных рекомендациях, основной вектор которых направлен на фармакотерапию хронических заболеваний, без оценки клинического фенотипа, степени риска и прогноза. Достаточно мало исследований по таргетированной интеграции имеющихся реабилитационных практик с медицинскими составляющими, направленными в первую очередь на улучшение функционального и когнитивного статуса пациентов с СА. Изучение конкретных вмешательств и их комбинаций представляется актуальным как с научной, так и с

практической точек зрения, поскольку позволят интегрировать гериатрическую помощь в рутинную практику и имеет большое медико-социальное значение [157, 254]. Немаловажную роль играет и поиск новых алгоритмов и дополнительных методов лечения, направленных на поддержание независимости пожилых лиц от помощи окружающих и характеризующихся доступностью и высокой воспроизводимостью в амбулаторных условиях.

Цель исследования

Разработать, внедрить и оценить эффективность стратегии долгосрочного ведения пациентов в возрасте 60 лет и старше со старческой астенией на основании изучения структуры заболеваний и гериатрических синдромов, выделения фенотипов старческой астении и оценки прогноза .

Задачи исследования

1. Оценить частоту выявления ССА и определить наличие и характер взаимосвязей с хроническими заболеваниями у пациентов в возрасте 65 лет и старше по данным многоцентрового когортного исследования.

2. Выделить фенотипы старческой астении на основании клинико-функциональных характеристик и прогноза жизни у пациентов 60-89 лет по результатам проспективного 3 летнего исследования.

3. Выделить фенотипы старческой астении на основании клинико-функциональных характеристик и прогноза жизни у пациентов 90 лет и старше по результатам проспективного 1 летнего исследования.

4. Выявить факторы риска утраты автономности и риска смерти у пациентов в возрасте 60 лет и старше по результатам ретроспективного анализа данных скрининга на старческую астению.

5. Изучить факторы, определяющие риск смерти по результатам проспективного анализа данных КГО у пациентов в возрасте 60 лет и старше в зависимости от возрастной группы и наличия ССА.

6. Разработать интегральный прогностический показатель (гериатрический индекс), позволяющий стратифицировать пациентов в возрасте 60 лет и старше с СА на основании анализа факторов риска утраты автономности и смерти.

7. Разработать и оценить эффективность программ ведения пациентов со старческой астенией на основании КГО и гериатрического индекса в проспективном 1-летнем исследовании.

Научная новизна

Впервые на российской когорте пациентов пожилого и старческого возраста изучен гериатрический синдром СА с учетом гендерных и возрастных особенностей, определены частота выявления ССА и наличие ассоциаций между ССА и демографическими (женский пол и возраст) и клиническими (инсульт/ТИА в анамнезе, остеопороз, сахарный диабет (СД) 2-го типа, атеросклероз артерий нижних конечностей, ревматоидный артрит, деменция, хроническая болезнь почек) характеристиками пациентов в различных возрастных группах.

Впервые по результатам кластерного анализа выделены клинические фенотипы ССА: в возрастной группе пациентов в возрасте 60–89 лет выделены мультиморбидный и низкофункциональный фенотипы, в группе долгожителей в возрасте 90 лет и старше выделены следующие фенотипы: мультиморбидный, сохранный, метаболический, дементный и низкофункциональный. Разработанная модель на основе машинного обучения позволила определить уникальные клинико-лабораторные показатели, особенности функционального, когнитивного и социального статусов при различных клинических фенотипах СА, выделить фенотипы с наиболее благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Выживаемость в группе долгожителей изменялась от 89% при сохранным фенотипе, 82,4% при метаболическом фенотипе, 77,4% при мультиморбидном, 72,6% при когнитивным и до 67% при низкофункциональном фенотипе. Метод стратификации пожилых пациентов в возрасте 90 лет и старше на клинические фенотипы также был валидирован (патент на изобретение RU 2829542 C1, 31.10.2024 г.; заявка № 2023123803 от 14.09.2023 г.).

Впервые определен вклад ССА как наиболее значимого независимого прогностического фактора утраты автономности у мультиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше при 3-летнем наблюдении. ССА увеличивал шанс утраты автономности в 1,6 раза, по значимости опережая такие факторы как возраст, принадлежность к мужскому полу, наличие ИМ в анамнезе и вероятную депрессию.

Впервые у мультиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше показано, что снижение мобильности ассоциировано с увеличением риска смерти при 3-летнем наблюдении в сравнении с мужским полом, курением и наличием сахарного диабета.

Впервые у мультиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше в российской популяции показано, что прогностическая значимость факторов риска смерти меняется в зависимости от возраста: в возрасте 60–64 лет это наличие абдоминального ожирения; в возрасте 65–74 лет — ишемическая болезнь сердца

(ИБС), в возрасте 75 лет и старше — только возраст (увеличение риска смерти на 8% с каждым последующим годом жизни).

Впервые в российской популяции установлена значимость высокого уровня инструментальной функциональной активности как прогностического фактора выживаемости у мультиморбидных пациентов в возрасте 75 лет и старше и у долгожителей.

Впервые показано, что повышение альфа-1-глобулинов на 5 г/л и более и изменение ширины распределения эритроцитов (RDW) на 21% и более у долгожителей ассоциировано с повышенным риском смерти, тогда как снижение риска смерти в данной группе отмечено при увеличении содержания аполипопротеина A1 (апоA1) ≥ 115 мг/дл и свободного Т3 $\geq 3,1$ нмоль/л.

На основании проведенного анализа прогностических факторов выживаемости и риска смерти впервые разработана шкала оценки риска в гериатрической популяции (гериатрический индекс, ГИ), которая позволяет оценить индивидуальный прогноз развития заболеваний и нарушений на основе минимального набора показателей, изучаемых в рамках КГО. Применение этого прогностического индекса в гериатрической популяции позволит внедрить алгоритм мониторинга пациентов с выделением групп высокого, среднего и низкого риска, требующих персонифицированного наблюдения и лечения.

Впервые для пациентов со СА показано, что комплексные программы, разработанные по результатам КГО с учетом фенотипов и группы риска эффективны в улучшении функционального и когнитивного статуса пациентов и улучшают прогноз выживаемости.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан комплексный подход ведения пациентов СА, который включает в себя выделение клинических фенотипов СА и оценку прогноза на основании гериатрического индекса, включающего определение функционального и когнитивного статусов, наличия мультиморбидности, статуса питания, полипрагмазии и социального статуса.

Разработан и валидирован метод стратификации пожилых пациентов в возрасте 90 лет и старше на клинические фенотипы (патент на изобретение RU 2829542 C1, 31.10.2024 г., заявка № 2023123803 от 14.09.2023 г.). Модель на основе машинного обучения позволила определить уникальные клинико-лабораторные показатели, особенности функционального, когнитивного и социального статусов при различных клинических фенотипах СА, выделить фенотипы с наиболее благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Определены независимые прогностические факторы смертельного исхода при СА: мужской пол, мультиморбидность, наличие различных видов сенсорного дефицита и депрессии. Высокий уровень инструментальной активности ассоциирован с лучшей выживаемостью мультиморбидных пациентов в возрасте 75 лет и старше и долгожителей. На основе этих данных был разработан гериатрический индекс, при помощи которого проведена мультидоменная оценка здоровья пожилых пациентов с СА и определена группа риска неблагоприятных клинических исходов, что позволит оптимизировать ведение пациентов с СА в зависимости от тяжести гериатрического статуса и прогноза. Фенотипирование СА и определение ГИ может использоваться для разработки тактики ведения в особых группах пациентов, в том числе с онкозаболеваниями и хирургической патологией для определения объёма и радикальности вмешательств.

Выявленная высокая встречаемость СА по данным многоцентрового исследования в российской популяции пациентов пожилого и старческого возраста

послужила обоснованием для проведения скрининга на СА у лиц в возрасте старше 65 лет в ходе профилактических медицинских осмотров и диспансеризации, что реализовано и включено в приказ № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 27.04.2021 г.

По итогам проспективного исследования эффективности индивидуальных программ гериатрической реабилитации, основанных на результатах КГО с выделением клинических фенотипов и групп риска, у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ССА была подтверждена эффективность и безопасность данного подхода с точки зрения улучшения функционального, физического и когнитивного статусов как в ближайшем периоде наблюдения (через 3 недели после начала вмешательства), так и в отдаленной перспективе (через 12 месяцев после начала вмешательства).

Разработанная стратегия ведения пациентов с ССА, включавшая многокомпонентные вмешательства с элементами гериатрической реабилитации, нашла отражение в клинических рекомендациях «Старческая астения», одобренных в 2020 и 2024 гг. Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты данного исследования могут быть использованы в амбулаторно поликлинических учреждениях, гериатрических отделениях городских больниц, многопрофильных медицинских центрах, кроме того разработанные методы стратификации и алгоритмы ведения старческой астении могут быть включены в образовательные программы кафедрах терапии, кардиологии, гериатрии в системе до- и последипломного медицинского образования.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России). Многоцентровое когортное исследование проведено совместно с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» (г. Москва, Россия). Часть работы, посвященная выделению клинических фенотипов СА, выполнена при участии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства.

Работа проводилась в 4 этапа: многоцентровое когортное исследование, в котором приняли участие лица из 11 регионов РФ (в субанализ было включено 2553 пациента); исследование клинических особенностей фенотипов СА с использованием методов машинного обучения и процедуры агломеративной кластеризации (*англ.* agglomerative clustering) библиотеки scikit-learn, Python 3.9.12 (в общей сложности было включено 2688 пациентов); анализ клинических прогностических факторов, определяющих прогноз жизни при СА, и разработка прогностического индекса СА (в совокупности ретроспективный этап исследования включал 5678 пациента, проспективный этап — 3981 пациента); проспективное исследование эффективности индивидуальных программ гериатрической реабилитации пациентов с СА (на данном этапе исследование включало 156 пациента). Все этапы проводились с соблюдением международных и российских юридических принципов, а также этических стандартов надлежащей

клинической практики. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Протокол № 13 от 29.03.2017 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. ССА, является распространенным гериатрическим синдромом (ГС), ассоциируется с женским полом, возрастом, ХНИЗ. СА встречается у 12,1% амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше, достоверно увеличиваясь от 5,7% в группе лиц в возрасте 65–74 лет и 11,7% в группе лиц в возрасте 75–84 лет и до 25,2% в группе лиц в возрасте 85 лет и старше.

2. ССА имеет разные клинические фенотипы. В возрастной группе пациентов в возрасте 60–89 лет выделены мультиморбидный и низкофункциональный фенотипы. В группе долгожителей в возрасте 90 лет и старше были выделены 4 фенотипа СА: мультиморбидный, метаболический, когнитивный и низкофункциональный фенотипы.

3. Клинические фенотипы СА различаются по клинико-лабораторным характеристикам и прогнозу выживаемости. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается при метаболическом фенотипе СА, тогда как наименее благоприятный — при низкофункциональном.

4. ССА у мультиморбидных пациентов 60 лет и старше ассоциируется с повышением риска утраты автономности на 67% и риска смерти на 85% в течение 3 лет. Влияние СА на неблагоприятный прогноз превосходит по значимости влияние возраста курения, сахарного диабета и инфаркта миокарда.

5. Факторы влияющие на риск смерти у пациентов пожилого и старческого возраста значительно варьируют в зависимости от пола и возраста: в

группе 60–64 лет отмечена ассоциация повышенного риска смерти с метаболическими нарушениями, а именно с абдоминальным ожирением; в группе 65–74 лет повышенный риск общей смерти ассоциируется с рядом ХНИЗ (ИБС, ИМ, ХСН, онкологическими заболеваниями) и снижением функциональной активности, мобильности, мышечной силой и когнитивной функцией; в возрасте 75 лет и старше повышенный риск смерти ассоциируется с худшим функциональным и когнитивным статусом, наличием мальнутриции и анемии, повышается на 8% с каждым годом жизни.

6. Высокий уровень инструментальной активности может рассматриваться как протективный фактор для выживаемости мультиморбидных пациентов в возрасте 75 лет и старше и долгожителей.

7. Независимые прогностические факторы смертельного исхода при СА включают: мужской пол, мультиморбидность, наличие различных видов сенсорного дефицита и депрессии. Поэтому именно эти факторы требуют мониторинга при развитии СА.

8. Прогностический гериатрический индекс разработанный с учетом семи основных характеристик (базовая и инструментальная повседневная активность, статус питания, когнитивный статус, полипрагмазия, мультиморбидность и социальный статус), которые могут быть объединены в гериатрический индекс (ГИ) и имеют высокую прогностическую способность при однолетнем ($AUC = 0,744$; 95% ДИ 0,63–0,81) и трехлетнем наблюдении ($AUC = 0,631$, 95% ДИ 0,58–0,68).

9. Разработанный гериатрический индекс является инструментом, при помощи которого проводится мультидоменная оценка здоровья пожилых пациентов с СА и определяется риск неблагоприятных клинических исходов. Градация пациентов с СА по ГИ направлена на оптимизацию подхода к ведению в зависимости от тяжести гериатрического статуса и прогноза.

10. Комплексные программы, разработанные по результатам КГО с учетом фенотипов и группы риска эффективны в улучшении функционального и когнитивного статуса пациентов при долгосрочном ведении пациентов с СА.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов диссертационной работы определяется достаточным числом клинических наблюдений, соблюдением дизайна исследования, объемом применения клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Высокую степень достоверности материала, включенного в работу, подтверждает первичная документация. Полученные данные обработаны с применением современных статистических методов, соответствующих поставленным задачам. Выводы и рекомендации аргументированы и логически следуют из результатов исследования.

Материалы, основные положения и результаты диссертационной работы, были представлены на российских и международных конференциях: 15-м, 16-м, 17-м и 18-м конгрессах Европейского общества по гериатрической медицине (г. Краков, 2019 г.; в режиме online, 2020 г.; г. Афины, 2021 г.; г. Лондон, 2022 г.); XIII-м и XIV-м Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2018 г.; г. Москва 2019 г.); III-м и V-м Всероссийском форуме «Россия — территория заботы» (в режиме online, 2020 г.; г. Москва, 2022 г.); V-м, VI-м, VII-м Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (г. Москва, 2021 г.; г. Москва, 2022 г.; г. Москва, 2023 г.); XXVII-й и XXVIII-й Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (г. Москва, 2022 г.; г. Москва, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге. Остеопороз. Ортогериатрия» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и членов Ученого Совета ОСП РГНКЦ

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Протокол № 1 от 29.11.2023 г.).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ современной зарубежной и отечественной литературы, посвященной распространенности СА, факторам риска ее развития и программам профилактики СА, а также влияния СА на автономность пожилых пациентов, качество их жизни и риск смерти. Все это позволило изучить степень разработанности проблемы. Диссертантом определены цель и задачи исследования, разработаны его методология и дизайн. В рамках многоцентрового когортного исследования автор выступала научным куратором региональных центров, включенных в исследование, лично проводила набор, КГО и клиническое обследование 1440 пациентов, проживающих в г. Москва. На последующих этапах исследования автор непосредственно осуществляла набор всех пациентов, их общетерапевтическое обследование, КГО, оценку и коррекцию лекарственной терапии, а также участвовала в работе мультидисциплинарной бригады, которая проводила индивидуальные программы гериатрической реабилитации. Автор проводила динамическое наблюдение пациентов в соответствии с протоколом исследования, заполняла индивидуальные регистрационные карты и другие учетные документы, обрабатывала и интерпретировала результаты 4 индексов, 6 опросников, 12 шкал и 4 функциональных тестов, входящих в КГО. Автор лично создала электронную базу данных пациентов, провела статистический анализ и интерпретацию полученных данных, на основании которых была разработана стратегия междисциплинарного пациент-ориентированного подхода к профилактике повторных падений. Автор лично принимала участие в создании электронной базы данных пациентов, проведении статистического анализа и

интерпретации полученных данных и публикации полученных результатов исследования. Автор сопоставила полученные результаты с данными исследований других ученых, сделала выводы, сформулировала практические рекомендации и самостоятельно подготовила текст диссертации. Полученные данные были отражены автором в статьях и тезисах, а также представлены в виде устных и стендовых докладов на конгрессах, форумах и конференциях. Кроме того, автор внесла существенный вклад во внедрение результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает изучение частоты выявления СА, соответствующих факторов риска и влияния СА на гериатрический статус. Кроме того, диссертационное исследование посвящено разработке стратегий долгосрочного ведения пациентов гериатрического профиля, что соответствует пунктам 1, 6, 7 и 8 паспорта специальности 3.1.31. «Геронтология и гериатрия».

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей отделений гериатрической терапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России, кафедры семейной медицины терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России), а также реабилитационного центра Государственного бюджетного учреждения города Москвы пансионата «Никольский парк» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы. Материалы диссертационной работы также используются в учебном процессе на кафедре болезней старения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и кафедре семейной медицины терапевтического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 57 печатных работ, в том числе 16 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора наук (9 работ по специальности «Геронтология и гериатрия», 7 работ в изданиях, входящих в международные базы цитирования Scopus, Web of Science).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 339 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений. Библиографический список литературы включает 413 источников (19 отечественных и 394 иностранных). Работа иллюстрирована 25 рисунками и 45 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Синдром старческой астении: эпидемиология, этиология, патогенез

Концепция старческой астении (СА) появилась около 20 лет назад, однако общепринятые подходы к ее определению и диагностике широко обсуждаются экспертами вплоть до настоящего времени. В консенсусном заявлении международных экспертов 2013 г., получившем название «Призыв к действию» (*англ.* A Call to Action), СА определяется как многофакторный клинический синдром, характеризующийся снижением физической силы, выносливости и физиологического функционирования наряду с возрастанием зависимости человека от помощи окружающих и (или) повышением риска наступления смерти [287]. Британское гериатрическое общество в консенсусном заявлении 2014 г. определило СА как особое состояние здоровья, ассоциированное со старением, при котором несколько систем организма постепенно теряют свои резервные возможности [383].

Синдром старческой астении (ССА) — это гетерогенный синдром, который характеризуется нарушением стрессоустойчивости и снижением функции различных органов и систем, возникающими при саркопении, дефиците питательных веществ, гормональных изменениях и усилении воспаления [87, 145]. СА связана с повышением риска падений, инвалидности, госпитализации, институционализации и смерти [87, 146].

Распространенность

Распространенность СА изучали во многих исследованиях. Наиболее тщательный метаанализ включает данные 21 исследования с участием 61 500 человек в возрасте 65 лет и старше [87]. По его результатам было

установлено, что среди пациентов, проживающих в домашних условиях, распространенность СА составляет 10,7% (95% ДИ 10,5–10,9). В этой связи важно отметить, что распространенность СА зависит от используемого метода оценки.

В исследованиях по оценке СА на основе фенотипической модели, предложенной L. P. Fried и соавт., распространенность СА колебалась в диапазоне от 4,0% до 17,0% [122, 124, 274]. При этом согласно данным исследований, посвященных анализу физических, социальных и психологических аспектов СА с использованием широкого спектра инструментов оценки, распространенность СА варьировала от 4,2% до 59,1% [8, 87, 172, 231].

По данным 15 исследований, проведенных с участием 44 894 человек, распространенность соматических симптомов при СА составила 9,9% (95% ДИ 9,6–10,2), а распространенность СА при оценке с учетом ее физических и социально-психологических проявлений по данным 8 исследований (24 072 участника) — 13,6% (95% ДИ 13,2–14,0) [87]. Среди женщин распространенность СА значительно выше, чем среди мужчин. Кроме того, распространенность СА увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений у лиц в возрасте старше 85 лет [87]. Сходные данные были получены и в исследовании SHARE (*англ.* Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe), посвященном изучению показателей здоровья и старения среди европейцев пенсионного возраста [49], и были подтверждены в ходе других эпидемиологических исследований в странах Азии [322, 334]. Помимо этого, было установлено, что распространенность СА находится в тесной связи с социально-экономическими факторами [30, 41, 320]. В нескольких исследованиях также было продемонстрировано, что высокая распространенность СА отмечается при социальном и (или) экономическом неблагополучии.

По результатам упомянутого выше исследования SHARE, направленного на сравнение распространенности СА в разных европейских странах, было выявлено, что общая распространенность СА в Европе составляет 17%. При этом минимальные значения (5,8% и 8,6%) были зарегистрированы в Швейцарии и Швеции соответственно, а максимальные — в Италии и Испании (23% и 27,3%

соответственно). [342]. [365]. По результатам анализа данных исследований распространенности СА в мире был установлен широкий диапазон значений: от 3,9% в Китае до 51,4% на Кубе. Распространенность преастении при этом колебалась от 13,4% в Танзании до 71,6% в Бразилии [354].

Изучение распространенности СА актуально не только для экономически развитых стран, но и во всём мире, особенно в менее развитых регионах. Нехватка данных, в частности, по этим регионам, будет становиться все более важной с глобальной точки зрения, учитывая, что именно в этих регионах мира, по прогнозам, произойдет наибольший прирост населения в наступающем столетии, в то время как, наоборот, во многих экономически развитых регионах, по прогнозам, произойдет заметное сокращение численности населения (например, население Европы, по прогнозам, сократится на 19,2% с 2017 по 2100 год, с 758 до 613 миллионов человек, а население Китая, по прогнозам, сократится на 48% за тот же период, с 1,41 миллиарда до 732 миллионов) [353].

Первоначальная проверка экономически эффективных методов оценки в качестве достоверных косвенных показателей биологического старения может способствовать лучшему пониманию процесса старения. Хотя на индивидуальном уровне существует связь между социально-экономическим статусом и возникновением и прогрессированием СА, на уровне общества связь между социальными аспектами, экономическими показателями, клиническими характеристиками СА изучена хуже. В этой связи необходимы более масштабные и всесторонние исследования, чтобы лучше понять взаимосвязь между различными показателями и распространенностью СА в различных условиях. Кроме того, более комплексный систематический анализ клинических и демографических ассоциаций СА среди пожилых людей, проживающих в обществе, находящихся в учреждениях длительного ухода, и находящихся в стационарах может помочь в дальнейшем исследовать данные ассоциации.

В ходе исследования, посвященного изучению распространенности СА в зависимости от расы среди жителей США, были выявлены различия между

афроамериканцами мужского и женского пола (8,7% и 15,0% соответственно) и представителями европеоидной расы обоих полов (4,6% и 6,8%) [213]. В модели, построенной с поправками на возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и социально-экономические факторы, у афроамериканцев без ожирения вероятность развития СА была в четыре раза выше, чем у представителей европеоидной расы. Таким образом, результаты этого исследования указывают, что, несмотря на основополагающую роль социально-экономического фактора, в развитии СА немаловажную роль могут играть и другие аспекты.

СА может быть обратимой и необратимой, однако в настоящее время вопрос обратимости и прогрессирования СА остается малоизученным. При этом большинство исследований проводятся методом поперечных срезов или предполагают небольшой срок наблюдения. В исследовании SHARE прогрессирование СА через 2 года последующего наблюдения было отмечено у 22,1% участников; у 61,8% участников изменений не наблюдалось, а обратимый характер клинического течения СА в сторону улучшения состояния был выявлен лишь у 16,1% участников [55]. Риск прогрессирования СА с возрастом увеличивается, с достижением статистически значимого повышения у женщин и лиц с низким уровнем образования. Кроме того, подтверждено, что СА относится к факторам риска падений, инвалидизации, госпитализации, увеличения продолжительности пребывания в стационаре, развития когнитивных нарушений, деменции, послеоперационных осложнений и наступления смерти [75, 85, 144, 189, 247].

Таким образом, СА широко распространена среди пожилого населения во всем мире. Распространенность СА широко варьирует в зависимости от инструмента оценки. Помимо гендерной принадлежности, на показатели могут влиять и другие факторы, в число которых входят статус питания, наличие депрессии и этническая принадлежность.

Патогенез

Синдром СА не является неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант. При этом старение считается

результатом накопления молекулярных и клеточных повреждений, при котором происходит постепенное снижение физиологического резерва организма. При развитии СА этот процесс значительно ускоряется [13, 15, 290, 345].

В основополагающей работе J. W. Rowe и R. L Kahn, результаты которой были опубликованы более 25 лет назад [336], в ходе анализа крупной выборки с высокой возрастной и физиологической неоднородностью были выделены обычный и успешный варианты старения; последний характеризовался менее выраженными возрастными изменениями, что объясняется, главным образом, благоприятными факторами образа жизни. В настоящее время имеются различные теории, касающиеся этиологии и патогенеза СА. В этот процесс могут быть вовлечены инфламэйджинг (*англ. inflammaging*), или хроническое слабовыраженное воспаление, возникающее по мере старения, гормональные нарушения, снижение митохондриальной функции, нутритивный статус и другие факторы. Под влиянием этих факторов могут происходить изменения на уровне клеток и систем органов с нарушением гомеостатических реакций, что часто наблюдается при ССА [128, 240, 323]. Кроме того, к важным модификаторам влияния факторов, вовлеченных в патогенез СА, относят когнитивные изменения и психосоциальные аспекты.

В последние десятилетия очевидной стала интегративная природа физиологии человека. Поэтому теперь нарушения, которые раньше считались отличными друг от друга, рассматриваются как взаимосвязанные. Следовательно, традиционные исследования старения, в которых заболевания изучаются по отдельности, стали считать недостаточными. Возникла потребность в более комплексном подходе, позволяющем изучать механизмы старения при всем многообразии патологических состояний и заболеваний. Кроме того, в фундаментальных исследованиях, посвященных изучению биологических основ старения на животных моделях, было установлено, что значительная отсрочка прогрессирования хронических заболеваний и функционального снижения способствует увеличению продолжительности жизни [229, 345].

В настоящее время признано, что основной причиной старения является зависящее от времени накопление клеточных повреждений, которые приводят к прогрессирующей потере физиологической целостности тканей и органов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению их функций и повышению вероятности наступления смерти. В качестве общих детерминант развития повреждений, способствующих появлению СА и нарушению гомеостаза в различных тканях и органах, было предложено несколько взаимосвязанных клеточных и молекулярных механизмов. К ним относятся геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические изменения, нарушение белкового гомеостаза (протеостаза) и распознавания питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации [15, 109, 115, 178]. Понимание этих взаимосвязанных биологических процессов и их вклада в старение, а также изучение возрастного «мультисистемного сбоя» позволит разработать стратегии и методы, направленные на замедление скорости старения и увеличение продолжительности жизни человека. Кроме того, понимание указанных механизмов будет способствовать разработке методов предотвращения или отсрочки развития возрастных хронических заболеваний и снижения бремени мультиморбидности и инвалидности у пожилых лиц.

Недавно была представлена новая общая концептуальная модель СА, основанная на иерархической системе, которая включает биологические и патофизиологические механизмы, а также клинические симптомы СА (см. табл. 1) [128].

Таблица 1. Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования модели СА

Биологические механизмы	Патофизиологические механизмы	Клинические проявления
• митохондриальная дисфункция,	• хроническое слабовыраженное воспаление,	• функциональный дефицит,

• окислительный стресс, • повреждение ДНК, • укорочение теломер, • неадаптивное метилирование ДНК	• энергетический дисбаланс, • анаболический дефицит, • нейродегенерация	• снижение мобильности, • когнитивные нарушения, • утрата автономности, • множественные хронические заболевания, • полипрагмазия, • гериатрические синдромы
--	---	--

К биологическим механизмам субклеточного уровня относятся митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, повреждение ДНК, укорочение теломер и неадаптивное метилирование ДНК. Следующий уровень патофизиологических механизмов может включать хроническое слабовыраженное воспаление, энергетический дисбаланс, анаболический дефицит и нейродегенерацию. В число клинических проявлений СА входят функциональный дефицит, снижение мобильности, когнитивные нарушения, утрата автономности, множественные хронические заболевания, полипрагмазия и другие гериатрические синдромы.

Широко распространено мнение, что СА связана с повышенной вероятностью развития неблагоприятных изменений состояния здоровья в ответ на воздействие стрессорных факторов, такие как инфекция, травма, хирургическое вмешательство и психосоциальный дистресс. Еще в 1965 г. В. Isaacs ввел термин «гериатрические гиганты» (*англ. giants of geriatrics*) [196], описывающий такие нарушения, как падения, недержание мочи, делирий, деменция и снижение функционального статуса. Именно их ученый выделил как широко распространенные прогрессирующие возрастные изменения, не связанные с какими-либо заболеваниями.

Синдром старческой астении отражает множество факторов, выходящих за рамки медицины, в том числе социальных, экономических, политических и экологических. Социальные детерминанты здоровья, такие как образование, жильё, работа, питание, защита окружающей среды, могут значимо влиять на

внутренние и внешние резервы пожилого пациента, повышая его уязвимость. Способность человека и его окружения сопротивляться осложнениям и проявлениям синдрома старческой астении влияет на риск широкого спектра неблагоприятных исходов, включая госпитализацию и смерть, в большей степени, чем исходное состояние здоровья или способность выполнять повседневные действия. Таким образом, важно изучать и социальные аспекты старческой астении, нельзя недооценивать влияние социально-экономического неравенства на развитие синдрома старческой астении и его последствия у пожилых людей. Синдром старческой астении обычно связан с более низким социально-экономическим статусом; пожилые люди, как правило, менее образованны и имеют более низкий доход, что предполагает значимое влияние социальных факторов на здоровье в качестве одной из детерминант развития СА. Кроме того, отсутствие общей оценки экологических и социальных факторов, о которых редко упоминается в современных многоаспектных инструментах оценки синдрома старческой старческой астении, может привести к ошибочному подходу к удовлетворению реальных потребностей пожилых людей и целых групп населения [156]. Современная биопсихосоциальная модель СА учитывает необходимость дополнительных исследований взаимосвязи между СА и социальным статусом, чтобы не упускать из виду социальное окружение, взгляды и желания человека. Социальные аспекты СА, такие как недостаточность социальных ресурсов для удовлетворения социальных потребностей человека, потеря социальной активности и способности к самоуправлению являются важными компонентами и должны поддерживаться для минимизации неблагоприятных последствий и учитываться должным образом специалистами в области здравоохранения и социального обеспечения. Хотя пока неясно, какой подход лучше, биопсихосоциальная модель рассматривается наиболее подходящей для проведения комплексной оценки состояния пациента.

Существует несколько направлений исследований, которые способствуют более глубокому пониманию феномена СА и продлению здорового долголетия

среди растущего числа пожилых людей в мире. В целом в области изучения СА первостепенное значение имеет дальнейшая работа по созданию общепринятого рабочего определения этого понятия, которое дополнит теоретическое определение [18]. Кроме того, связь между СА и другими связанными с ней составными показателями, такими как аллостатическая нагрузка и индивидуальная жизнеспособность «intrinsic capacity», а также потенциальное использование этих конструкций в качестве недорогих косвенных показателей биологического старения (идентифицируется по ассоциациям с паттерном метилирования ДНК, которые коррелируют со смертностью и временем, заболеваемостью и продолжительностью жизни), а также с темпы старения представляет интерес для будущих исследований. Существуют ограничения в использовании синдрома старческой астении в качестве исследовательской концепции среди специалистов различного профиля, которые до сих пор уделяли больше внимания факторам риска неблагоприятного старения, включая неинфекционные хронические заболевания и социально-экономическое неравенство. Учитывая различия в определениях, используемых для классификации СА, и разнообразие признаков, один и тот же человек может быть признан как «хрупким», так и не «хрупким» в зависимости от исследуемых областей. Достижение консенсуса не обязательно означает поиск уникального определения, подходящего для всех учреждений здравоохранения и социального обеспечения. Скорее, необходимо общее понимание и многоаспектный подход к определению и распознаванию этого состояния среди всех специалистов.

Тем не менее в настоящее время открытым остается вопрос о том, у всех ли пожилых лиц, доживших до глубокой старости, развивается СА, поскольку хронологический возраст сам по себе не является адекватным прогностическим фактором наступления различных неблагоприятных исходов. Кроме того, у пациентов одного и того же возраста СА может быть разной степени тяжести, что указывает на необходимость использования соответствующих инструментов стратификации риска с целью проведения целенаправленных вмешательств. Еще

одним важным аспектом оценки СА является определение влияния мультиморбидности, в частности хронических заболеваний, на общее состояние здоровья пациента [384]. При этом обратимости СА, несмотря на постепенное прогрессирование возрастных изменений, могут способствовать многофакторные вмешательства, направленные на улучшение и поддержание нутритивного статуса, физической и социальной активности пожилых лиц [156, 254, 296].

1.2 Современные методы диагностики синдрома старческой астении

1.2.1 Инструменты скрининга старческой астении

Выявление СА очень важно и может помочь практикующим врачам в различных условиях: в стационаре — оптимизировать процесс лечения пожилых пациентов при решении вопроса об оперативном вмешательстве или проведении химиотерапии, в амбулаторном звене — определять потенциально уязвимых пожилых лиц, нуждающихся в интенсивной гериатрической помощи, и в домах престарелых — выявлять пациентов, которым требуется особый уход и реабилитация. У пациентов хирургического профиля диагностика СА дает возможность улучшить прогноз послеоперационного функционального восстановления, поскольку является дополнительным фактором при принятии клинических решений с учетом потенциальных преимуществ, рисков и бремени в зависимости от степени тяжести СА и дополнительных факторов, определяющих состояние пожилого человека [70, 352].

Поиск диагностических инструментов, которые бы позволили решить указанные задачи, продолжается во всем мире по сей день. В настоящее время имеется большое количество скрининговых шкал, которые обладают разной степенью чувствительности и специфичности (см. табл. 2). В обзоре научных публикаций, выполненном В. J. Buta и соавт., было выявлено 67 инструментов оценки СА [62].

Цель скрининга заключается в быстрой и простой дифференцировке пожилых лиц в группы с различной вероятностью наличия СА. При этом скрининг должен быть кратким и обладать высокой чувствительностью (для выявления пациентов, нуждающихся в особом подходе) и достаточной специфичностью, чтобы избежать проведения ненужных вмешательств у здоровых лиц, ложно классифицированных в группу пациентов с СА или преастенией. Доступные инструменты, как правило, обладают высокой чувствительностью, но ограниченной специфичностью.

В России валидирован и внедрен в практику скрининговый опросник для выявления синдрома старческой астении «Возраст не помеха». Скрининг, выполняемый на уровне первичного звена здравоохранения, доказал свою эффективность с точки зрения предотвращения снижения функционального статуса пациентов пожилого и старческого возраста (см. табл. 3).

Таблица 2. Скрининг с применением шкалы «Возраст не помеха»

Вопросы	Ответ
1. Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (масса тела)	да/нет
2. Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3. Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	да/нет

4. Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (настроение)	да/нет
5. Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6. Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет
7. Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м / подъем на 1 лестничный пролет)	да/нет

Результаты анкетирования по опроснику для выявления ССА соответствовали оценкам ССА с помощью моделей фенотипа и накопления дефицитов [8]: в ходе валидации опросника площади под ROC-кривыми (*англ.* area under the curve, AUC) составили 0,765 и 0,731 соответственно.

Таблица 3. Инструменты скрининга и диагностики СА

Название опросников	Общее число вопросов	Разделы															
		Физический										Психический		Социальный	Другие		
		нутри- тивный статус / масса тела	Физическая / функциональная активность	сила	самооценка здоровья / утомляемость	падения	сенсорный дефицит	недержание мочи	заболевания	возраст	пол	когнитивные нарушения	настроение	социальные связи / поддержка	полипрагмазия	госпитализации	самостоятельное проживание
SHARE-FI	5+	1	3	1	1												
SHARE-FI 75+	5	1	2	1	1												
SPQ	6		1				2					1		1	1		
TFI	15	1	2	1	2		2					1	3	3			
GFI	15	1					2					1	4	1	1		
VES-13	13		11		1					1							
PRISMA-7	7		4							1	1			1			
Screening Letter	9	1	2		1		2							1		1	1
Functional Assessment Screening Package	11 +	1	7				2	2				1	1				
Screening Instrument	16		9			1		2					1	3			
The Bright tool	11		5		1	2						2	1				
FRAIL	5	1	2		1				1								
Gerontopole	5+ мнение врача	1	1		1							1		1			

Определение того, какие сферы (например, физическая, когнитивная, психологическая, социальная, экономическая) способствуют потере функций, может служить косвенным показателем использования медицинских услуг и повышать качество лечения, ориентированного на пациента, способствуя разработке целевых стратегий профилактики и лечения ССА [254]. Распространение знаний в обществе, обучение и образование медицинских сотрудников имеет важное значение для того, чтобы специалисты и сами пожилые люди могли в полной мере воспользоваться преимуществами этих подходов. В настоящее время знания о профилактике и обратимости синдрома старческой астении недостаточны; следовательно, в контексте старения населения во всём мире и высокой распространённости старческой астении во всех странах необходимо повышать осведомлённость на всех уровнях. Следовательно, диагностика и скрининг старческой астении больше не должны ограничиваться сферой только гериатрической медицины, а также включать специалистов первичной медико-санитарной помощи, которые работают с пожилыми пациентами и занимаются лечением как возраст ассоциированных заболеваний, так и гериатрических синдромов, что требует более широкого понимания общего состояния здоровья пациента, а не узкоспециализированного подхода [296].

Внедрение скрининга на популяционном уровне потребует повышения квалификации существующих специалистов и проведения дальнейших исследований, оценивающих эффективность этого подхода на уровне первичной медико-санитарной помощи и общественного здравоохранения. Также необходимо внедрять данный подход на уровне многопрофильных стационаров, при оказании вторичной медико-санитарной помощи и высокоспециализированной помощи, для обеспечения программы системной поддержки и повышения качества гериатрической помощи пациентам пожилого и старческого возраста. Важно, чтобы даже в случае диагностики ССА пациент мог чувствовать себя ценным и участвовать в повседневной жизни в полной мере своих возможностей. Для достижения этой цели обществу необходимо создать условия, которые позволят пациентам чувствовать себя социально вовлечёнными, минимизируя социальную

стигматизацию. Таким образом, старческая астения касается не только медицинских услуг, но и социальных служб и сообществ в целом [74].

Таким образом, поскольку важно выявлять старческую астению на ранней стадии, необходимо проводить больше исследований по диагностике старческой астении и преастении среди людей лиц до 60 лет, поскольку это поможет выявить синдром на самой ранней, продромальной стадии. Стратегия ведения пациентов со СА, направленными на раннюю диагностику, может дать положительные результаты, поскольку резервные возможности на этой стадии всё ещё достаточны для сохранения функциональных способностей. Тем не менее в отсутствие «золотого стандарта» инструмент для скрининга и диагностики СА следует выбирать в соответствии с характеристиками изучаемой популяции, целями оценки и клиническим контекстом [74, 84, 397].

1.2.2 Комплексная гериатрическая оценка как основной метод диагностики и лечения синдрома старческой астении

Комплексная гериатрическая оценка (КГО) определяется как междисциплинарный диагностический и лечебный процесс, который позволяет выявлять медицинские, психосоциальные и функциональные ограничения ослабленного пожилого человека с целью разработки скоординированного плана ведения для поддержания на максимально высоком уровне общего здоровья с возрастом [116, 306]. КГО представляет собой многоаспектную и всестороннюю оценку физического, социального, психологического и когнитивного состояния пожилого человека, которая позволяет составить индивидуальный план ухода для улучшения здоровья и самочувствия. Существуют убедительные доказательства

того, что комплексная гериатрическая оценка (КГО) снижает риск неблагоприятных исходов, связанных с ослаблением организма, особенно в условиях стационара, обсуждаются вопросы эффективности отдельных компонентов в условиях амбулаторной практики. Однако в первичном здравоохранении часто не хватает данных о старении, которые можно было бы собирать регулярно, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода например, для проведения целенаправленных мероприятий, таких как планирование индивидуального ухода. Необходимо приложить усилия, чтобы включить данные о старении в минимальные наборы данных для первичного здравоохранения, не перегружая при этом персонал.

КГО включает в себя оценку базовой и инструментальной активности в повседневной жизни, антропометрические данные, результаты выполнения ортостатической пробы, динамометрии и тестов для оценки мобильности и риска падений (скорость ходьбы, тесты на равновесие), оценку нутритивного статуса, когнитивных функций и эмоционального состояния, а также определение безопасности лекарственной терапии.

Проведение КГО на амбулаторном этапе и дальнейшее соблюдение рекомендаций по лечению и профилактике пациентами с более высоким риском госпитализации способствовало повышению продолжительности и качества жизни [209]. Выполнение КГО на стационарном этапе после выписки из отделений неотложной помощи способствовало уменьшению числа последующих госпитализаций [351]. Эффект выполнения КГО на стационарном этапе сравнивали со стандартной помощью в многочисленных исследованиях. При этом было установлено, что пациенты, прошедшие КГО, с большей вероятностью обходились без посторонней помощи и с меньшей вероятностью нуждались в госпитализации или помещении в дом престарелых в течение года после госпитализации [352].

Комплексная оценка включает множество измеримых показателей, обычно разделяемых на несколько групп (доменов) [13]: физическое здоровье, функциональный статус, когнитивный статус, психическое здоровье (эмоциональный статус) и социальный статус. При этом набор шкал и тестов,

проводимых в рамках КГО, может меняться в зависимости от места ее проведения и состояния пациента (см. табл. 4).

По результатам множества метаанализов было установлено, что проведение КГО является стабильно эффективным методом улучшения функционального статуса пациентов, а также снижения общей смертности [104, 234, 301, 410]. Например, согласно результатам метаанализа данных 21 рандомизированного исследования, многомерные программы на основе проводимой на дому КГО позволяют эффективно замедлять снижение функциональной активности (отношение шансов [ОШ]: 0,64 при 95% ДИ 0,48–0,87) и уменьшать показатели смертности среди пациентов в возрасте 77 лет и младше (ОШ: 0,74 при 95% ДИ 0,58–0,94) [69]. Кроме того, у пожилых лиц с функциональными нарушениями, недержанием мочи, падениями или депрессивными симптомами, которых рандомизировали в группу проведения КГО и вмешательства, направленного на соблюдение режима лечения, в течение 15 месяцев наблюдались менее выраженное снижение функциональной активности, менее выраженная утомляемость и более высокое социальное функционирование по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Шкалы комплексной гериатрической оценки

Домен	Компоненты домена	Основные шкалы	Дополнительные шкалы	Примечание
Физическое здоровье	Лекарственная терапия	STOPP/START-критерии	Критерии Бирса Стратегия «7 шагов» Шкала ACB	Шкала STOPP/START используется при скрининге. Стратегия «7 шагов» служит для минимизации риска полипрагмазии. Шкала ACB предназначена для оценки антихолинергической нагрузки.
	Хронический болевой синдром	Визуально-аналоговая шкала	Шкала PAINAD Опросник DN4	Шкала PAINAD предназначена для выявления и оценки интенсивности боли у пациентов с деменцией (по результатам наблюдения за пациентом). Опросник DN4 служит для выявления нейропатической боли.
	Оценка питания	Шкала MNA	Шкала NRS-2002 Шкала MUST	Шкала NRS-2002 применяется для скрининговой оценки недостаточности питания у госпитализированных пациентов. Шкала MUST применяется для скрининговой оценки недостаточности питания у лиц, находящихся в домашних условиях.
Функциональный статус	Базовая функциональная активность	Индекс Бартел	Нет	Оценку может проводить медицинская сестра.
	Инструментальная функциональная активность	Шкала Лоутона	Нет	Оценку может проводить медицинская сестра.
	Мобильность	Краткая батарея тестов физического функционирования	Тест «Встань и иди» Определение скорости ходьбы на расстояние 4 метра	Тестирование может проводить медицинская сестра.

Домен	Компоненты домена	Основные шкалы	Дополнительные шкалы	Примечание
	Мышечная сила	Кистевая динамометрия	Шкала оценки мышечной силы Биоимпедансометрия	Проведение биоимпедансометрии показано при подозрении на саркопению (для оценки мышечной массы).
	Риск падений	Шкала самооценки риска падений	Шкала Морсе	Шкала Морсе применяется для оценки риска падений у госпитализированных пациентов.
Психоэмоциональный статус	Когнитивные функции	Тест рисования часов Тест «Мини-Ког» (Mini-Cog)	Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	Тест «Мини-Ког» применяется в качестве скрининговой оценки. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) позволяет выявлять выраженные когнитивные нарушения (деменцию).
			Монреальская шкала оценки когнитивных функций Батарея тестов для оценки лобной дисфункции Бостонский тест называния Тест «5 слов»	Монреальская шкала оценки когнитивных функций была разработана как средство быстрой оценки умеренных когнитивных расстройств. Батарея тестов для оценки лобной дисфункции используется для скрининга на деменцию с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур.
	Эмоциональное состояние	Гериатрическая шкала депрессии (GDS) Опросники PHQ-2 и 9 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	Шкала оценки здоровья Корнельская шкала депрессии Шкала оценки спутанности сознания (CAM)	Корнельская шкала депрессии используется при деменции. Сбор анамнеза и регистрация симптомов осуществляется по данным, получаемым от персонала домов престарелых, родственников пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход. Шкала CAM представляет собой скрининговый метод выявления делирия.

Домен	Компоненты домена	Основные шкалы	Дополнительные шкалы	Примечание
Социальный статус	Качество жизни, социальный анамнез	Шкала оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода	Шкала EQ-5D	Оценку может проводить медицинская сестра. Детальную оценку проводит специалист по социальной работе, участвующий в выполнении КГО.

В метаанализе данных девяти рандомизированных контролируемых исследований ($n=3750$), посвященных оценке смертности, достоверного различия по показателю выживаемости (относительный риск [OR]: 0,95 при 95% ДИ 0,82–1,12) между пациентами, прошедшими КГО и получавшими стандартную помощь, выявлено не было [234]. S. R. Counsell и соавт. в своем исследовании выполнили оценку эффективности ведения пациентов пожилого возраста группой специалистов. Авторы разработали модель использования гериатрической помощи для оценки состояния здоровья и лечения пожилых пациентов (*англ.* Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders, GRACE) [91] с выполнением КГО на дому и применением элементов системы долгосрочного ухода. В группе проведения КГО у пациентов было отмечено более высокое качество жизни и меньшее количество обращений в отделения неотложной помощи по сравнению с пациентами, получавшими стандартную помощь. Помимо этого, ко второму году было отмечено уменьшение количества госпитализаций. Применение модели совместного ведения гериатрических синдромов несколькими специалистами также способствовало улучшению качества лечения деменции, уменьшению частоты падений и случаев развития недержания мочи по сравнению с контрольной группой [155, 344].

Принципы и методики КГО все чаще применяются у пациентов с отдельными заболеваниями, включая пациентов онкологического профиля, проходящих химиотерапию. Кроме того, распространение получила модель совместного ведения пациентов с переломом шейки бедра хирургами и гериатрами с целью снижения развития осложнений, смертности, повторных госпитализаций и возникновения делирия [131, 207, 265]. Помимо этого, целесообразным представляется совместная работа специалистов разных направлений при принятии решения относительно выбора приемлемого метода лечения аортального стеноза у пожилых пациентов: хирургического протезирования аортального клапана, транскатетерной имплантации аортального клапана или медикаментозного лечения [56, 224].

По результатам КГО разрабатывается комплексный подход к оказанию помощи пожилым пациентам с целью восстановления независимости от помощи окружающих, способности к самообслуживанию и повышения качества жизни с применением различных целенаправленных восстановительных мероприятий.

Главные цели КГО — совершенствование диагностики, оптимизация лечения, улучшение функционального состояния и качества жизни пациентов, включая условия проживания и доступность медицинских служб, а также планирование долгосрочной поддержки пожилого населения.

1.3. Клинические фенотипы старческой астении

СА относится к многофакторным гетерогенным гериатрическим синдромам. К сожалению, более чем 20 лет глубоких клинических исследований не привели к разработке общепринятого эталонного стандарта, универсальных критериев, консенсусного рабочего определения, окончательных инструментов оценки и биологических маркеров для скрининга и диагностики СА. Тем не менее из более чем сорока предложенных рабочих определений СА можно выделить два основных подхода: фенотипическую модель по L. P. Fried и соавт. [146] и модель накопления дефицитов с расчетом индекса СА, или индекса хрупкости (*англ.* frailty index) [331].

Фенотипическая модель была разработана L. P. Fried и соавт. по результатам когортного исследования сердечно-сосудистого здоровья (*англ.* Cardiovascular Health Study, CHS), включавшего более пяти тысяч проживающих в домашних условиях пациентов в возрасте 65 лет и старше [146]. Эта модель включает оценку по пяти критериям: снижение массы тела, низкая сила рукопожатия, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности. При соответствии состояния пациента трем и более критериям

диагностируется ССА, а при соответствии 1–2 критериям — преастения. В исследовании CHS синдром СА был диагностирован у 7% пациентов, а преастения — у 47%. Эту модель, главным образом, используют при проведении клинических исследований, однако по причине трудоемкости применения она мало подходит для клинической работы.

Модель накопления дефицитов, или индекса СА, была разработана К. Rockwood и соавт. в 2005 г. [331]. Индекс СА рассчитывается по результатам комплексной оценки и представляет собой отношение имеющихся у пациента дефицитов (список из 70 пунктов) к их общему числу. Чем ближе полученное значение к единице, тем более выражен ССА [283]. Помимо двух описанных моделей имеются и другие определения, однако в исследованиях и клинической работе чаще всего используются эти два (фенотипическая модель L. P. Fried и соавт. и индекс СА К. Rockwood и соавт.).

В последнее время рассматривается третий подход к определению СА, заслуживающий особого внимания: биопсихосоциальная модель [159], которая объединяет физические и психосоциальные факторы, позволяя включить социальные аспекты, тем самым расширив концепцию СА.

Рассматривая современные тенденции в области изучения старения, можно говорить об изменении парадигмы ССА с усилением фокуса на фенотипические проявления этого синдрома и выделение его отдельных клинических вариантов (табл. 5) [266, 308]. Например, некоторые исследователи выделяют «первичную», или «доклиническую», СА, при которой состояние пациента напрямую не связано с конкретным заболеванием или не наблюдается существенного функционального снижения и появления зависимости от помощи окружающих [57]. В таком контексте модель L. P. Fried и соавт. представляется более подходящей для диагностики первичной СА [142]. Второй вариант — «вторичная», или «клиническая», СА, которая связана с наличием сопутствующих нарушений, таких как мультиморбидность или саркопения [360].

Еще одним важным аспектом СА является влияние мультиморбидности на общее состояние здоровья, при которой комплексная оценка и индивидуальный

подход могут обеспечить организацию лечения одновременно нескольких заболеваний [63, 75, 103]. Ряд исследователей считает, что изучение мультиморбидности позволит более глубоко понять процесс старения, поскольку ее можно рассматривать в качестве *маркера ускоренного старения* [120, 297]. В рамках первого исследования, посвященного классификации лиц пожилого возраста, G. Passarino и соавт. [308] провели анализ двух выборок участников в возрасте 65–85 лет и старше 90 лет. В первой выборке 252 участника были распределены в следующие подгруппы: ослабленные, неослабленные пациенты и пациенты с промежуточным состоянием. Среди 117 долгожителей было выделено только два кластера: ослабленные и неослабленные пациенты [308]. Позже М. Marcucci и соавт. выполнили оценку 2841 пациента в возрасте 65 лет и старше и разделили их на 4 кластера: 1) здоровые; 2) пациенты с мультиморбидностью; 3) функционально независимые женщины с остеопорозом и артритом; и 4) функционально зависимые пациенты с когнитивными нарушениями [266].

В большинстве имеющихся определений основное внимание уделяется физическому аспекту СА. При этом на состояние пациента в пожилом возрасте могут влиять и другие факторы: нутритивный статус [218], наличие депрессии [280] и когнитивные способности [304]. Многомерный характер модели накопления дефицитов и биопсихосоциальной модели определяет подход с выделением клинических вариантов течения или фенотипов СА, а именно физического (*англ. physical frailty*), когнитивного (*англ. cognitive frailty*), социального (*англ. social frailty*) и психологического (*англ. psychological frailty*) фенотипов СА [61, 134, 146, 337]. Психологический фенотип включает в себя такие компоненты, как мотивация и настроение, то есть относится к недавно предложенному депрессивному фенотипу астении [58]. Среди этих фенотипов наименее изученной является социальная модель СА, причем ее исследование может стать дальнейшим шагом на пути к более глубокому пониманию СА, учитывая ту роль, которую играет социально-экономический контекст в определении статуса уязвимости в пожилом возрасте.

Существует несколько подходов к выделению определенных фенотипов, особенно при СА. В частности, одни исследователи предлагают изучать фенотипы СА в зависимости от характера ее прогрессирования или исследуемой терапии и популяции [74, 223, 365]. Другие авторы [58, 99, 305] предпринимают попытку определить значимые клинические фенотипы заболевания на основании факторов риска или этиологических факторов с целью выделения групп пациентов, у которых задействованы основные предполагаемые механизмы развития СА в результате воздействия этих факторов.

1.3.1. Мультиморбидность и старческая астения

В последнее время появляется все больше публикаций, в которых мультиморбидность рассматривается в качестве концепции, параллельной СА. Действительно, пациенты с СА наиболее подвержены развитию сопутствующих заболеваний, чаще нуждаются в помощи окружающих и уходе, а также имеют наиболее неблагоприятный прогноз по выживаемости [60, 121, 392]. Одна из сложностей с определением мультиморбидности заключается в том, что заболевания могут сосуществовать по разным причинам, включая общие факторы риска, механизмы развития и ятрогенные осложнения. Известно, что старение влечет за собой хроническую дисрегуляцию систем многих органов, при этом по достижении определенного порога нарушение регуляции нескольких органов и тканей становится очевидным (см. рис. 1) [121]. Мультиморбидность сопряжена с повышенным риском наступления неблагоприятных для здоровья исходов и определяется как сосуществование двух и более хронических заболеваний, не связанных друг с другом [256, 372, 386].

В одном из последних систематических обзоров было отмечено, что распространенность мультиморбидности варьирует от 13% до 95% в зависимости от популяции. Например, у пациентов в возрасте старше 65 лет этот показатель достигает 95,1% [358]. Распространенность мультиморбидности значительно повышается по мере старения, однако не связана только с пожилым возрастом. Выделены и другие факторы риска развития мультиморбидности: женский пол, ожирение, низкий социально-экономический статус и более низкий уровень образования [267, 298]. Кроме того, в ряде исследований был проведен анализ связи между индивидуальными факторами образа жизни и их комбинациями и развитием мультиморбидности. Было установлено, что воздействие нескольких факторов риска при нездоровом образе жизни связано с повышением вероятности развития мультиморбидности [140].

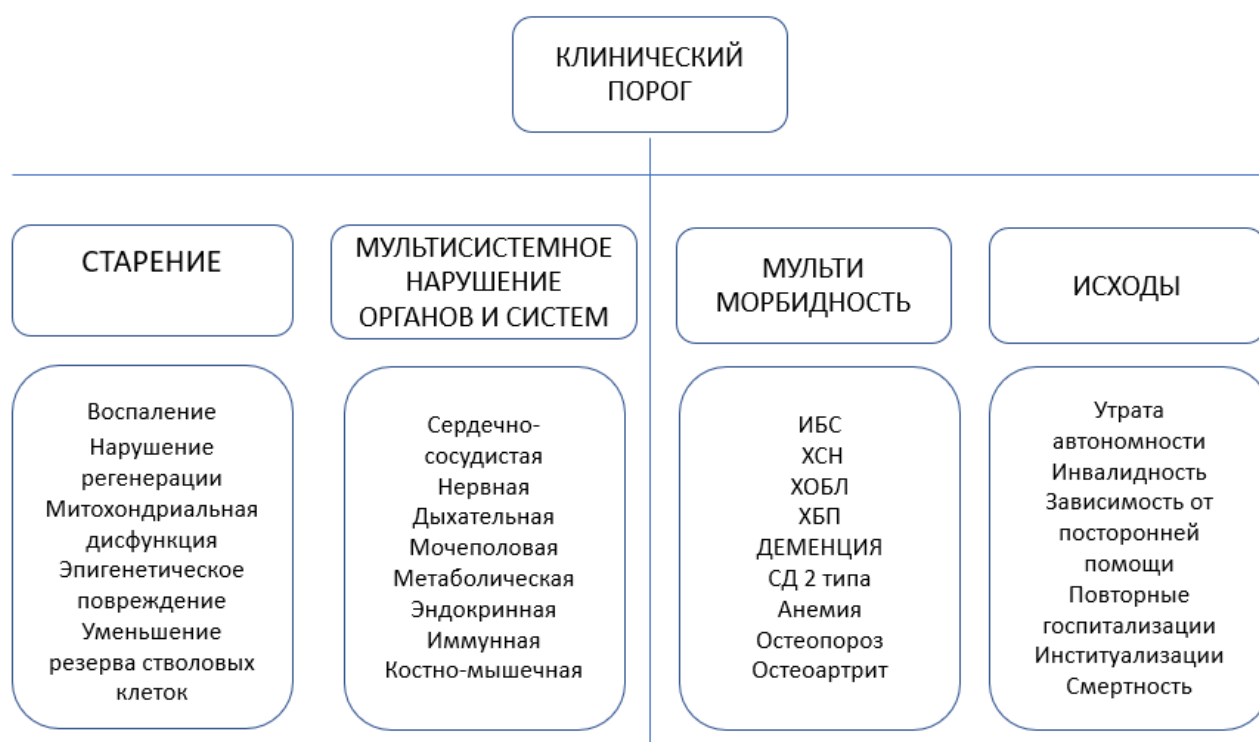


Рисунок 1. Детерминанты развития СА [121].

В ряде исследований было установлено, что у части популяции имеется более высокая склонность к развитию нескольких заболеваний, в то время как у других представителей данной популяции наблюдается достаточно высокая устойчивость [161, 408]. Таким образом, одновременное развитие некоторых специфических заболеваний происходит не случайно. В связи с этим в последние годы активно

изучается ассоциативная мультиморбидность, при которой формируется определенный комплекс заболеваний, сопровождающих друг друга значительно чаще, чем можно было бы ожидать, если основываться на чистой случайности [12, 321]. Например, в исследованиях М. van den Akker и соавт. [27] и А. Prados-Torres и соавт. [321] была выдвинута гипотеза, что ряд заболеваний имеет тенденцию к «кластерному» развитию, наиболее широко известным примером кластеризации хронических нарушений является метаболический синдром, который сопровождается риском развития тяжелой артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений липидного обмена и ИБС [12, 388]. Ряд авторов также считает, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является частью системного воспалительного синдрома и ассоциируется с прогрессирующим развитием атеросклероза, остеопороза, хронической болезни почек (ХБП) и рака легкого, неслучайным возможно является и частое сочетание бронхиальной астмы и СД [12, 114, 149, 188, 195, 222]. Кроме того, у трети пациентов с болезнью Альцгеймера присутствует клинически значимая ХСН, а у каждого четвертого — ХОБЛ и у каждого пятого — СД и рак, среди пациентов, страдающих эпилепсией, более широко распространены заболевания кишечника, ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по сравнению с общей популяцией [12, 106, 302, 363].

У пациентов с СА и хроническими заболеваниями (ССЗ, ХОБЛ, СД) имеется ряд общих факторов риска, таких как пожилой возраст, гиподинамия, плохое питание и курение. Само по себе наличие хронических заболеваний приводит к повышению риска развития СА из-за ухудшения физической формы, полипрагмазии и других механизмов. Аналогичным образом лечение, которое способствует устранению клинических симптомов, может приводить к уменьшению функциональных ограничений и, следовательно, к предотвращению развития СА, ослаблению ее проявлений и улучшению самочувствия пациента. При оценке СА у пациентов с мультиморбидностью важно помнить, что признаки СА могут совпадать с симптомами и функциональными ограничениями различных хронических заболеваний А (см. рис. 2).



Рисунок 2. Старческая астения и мультиморбидность: общие характеристики и отличия.

Таким образом, кластерная теория развития хронических заболеваний требует тщательного изучения. Например, необходимо выяснить, имеет ли она значение в рамках реальной клинической практики, алгоритмов диагностики и лечения пациентов. Однако на сегодняшний день очевидно, что мультиморбидность связана с ухудшением прогноза и высокими показателями инвалидности у пациентов [106, 302].

1.3.2. Когнитивные нарушения и старческая астения

Снижение когнитивных функций является частью естественного процесса старения мозга. Однако оно может принимать различные формы в зависимости от степени тяжести этого процесса — от физиологических изменений (при нормальном старении) до значительного снижения когнитивных функций (развитие умеренных когнитивных нарушений и деменции) [1]. Хорошо известно, что возрастные изменения головного мозга затрагивают прежде всего нейродинамические факторы когнитивных функций. С возрастом уменьшается показатель, характеризующий процессы запоминания, хранения и воспроизведения информации, т. е. объем оперативной памяти. Выраженность возрастного снижения когнитивных способностей может быть обусловлена генетическими факторами и зависит от уровня образования, профессии и перенесенных ранее заболеваний.

Данные эпидемиологических исследований, число которых в последнее время увеличивается, свидетельствуют о том, что СА может способствовать повышению риска последующего снижения когнитивных функций, а когнитивные нарушения могут повышать риск развития СА [304, 328], при этом СА относится к значимым факторам риска развития деменции и требует внимательного отношения ввиду возможного присоединения когнитивной дисфункции [313], что подтверждается данными исследований последних лет [15, 324, 333]. В связи с этим был предложен термин «когнитивная СА» (*англ.* cognitive frailty). Впервые его использовали А. Paganini-Hill и соавт. в 2001 г. в исследовании эффективности теста рисования часов (*англ.* clock-drawing task, CDT) и связи его результатов с потенциальными защитными факторами и факторами риска развития болезни Альцгеймера у лиц старшего возраста [300]. В 2006 г. этот термин стали использовать применительно к умеренным когнитивным нарушениям при наличии факторов риска развития сосудистых заболеваний с последующим более

выраженным прогрессированием деменции [303]. В 2013 г. группа специалистов из Международной академии питания и старения (*англ.* International Academy Nutrition and Aging, IANA) и Международной ассоциации геронтологов и гериатров (*англ.* International Association for Gerontology and Geriatrics, IAGG) сделала консенсусное заявление относительно определения когнитивной СА [218]. Предложенные критерии диагностики этого нового гетерогенного возрастного нарушения включали: одновременное наличие СА по модели L. P. Fried и соавт. и когнитивных нарушений с оценкой 0,5 балла по Клинической рейтинговой шкале деменции (*англ.* Clinical Dementia Rating, CDR) без сопутствующего диагноза болезни Альцгеймера или других форм деменции [218]. Таким образом, когнитивная СА сочетает в себе умеренные когнитивные нарушения и «первичную» СА, которая определяется пятью классическими признаками, три из которых (снижение физической активности, замедление моторики и уменьшение массы тела), относятся к факторам риска развития деменции [218].

Среди различных фенотипов когнитивная СА все чаще рассматривается как фундаментальный фактор, определяющий уязвимость и устойчивость человека к стрессорам [68, 305], при этом считается, что риск повышается уже на стадии преастении [313]. В то же время прогрессирование СА у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами увеличивает риск развития деменции [394]. В исследовании Y. Su и соавт., которое включало наблюдение за лицами в возрасте 60 лет и старше в течение 10 лет, было отмечено, что исходный балл по шкале краткой оценки психического состояния (*англ.* Mini-Mental State Examination, MMSE) находится в сильной корреляции с вероятностью выживания пациентов [361].

Кроме того, в различных работах высказывалось правдоподобное предположение о существовании различий между клиническими вариантами или фенотипами СА. Например, было установлено, что при наличии переломов в анамнезе, нарушений слуха и анемии у пациентов с когнитивным фенотипом СА значительно повышается вероятность смертельного исхода, чего не наблюдается у лиц без тяжелой когнитивной дисфункции. Нарушения слуха имеют важное

прогностическое значение с точки зрения повышения риска развития деменции: считается, что не менее 8% случаев деменции, зарегистрированных по всему миру, могут быть связаны с потерей слуха, при этом нарушения слуха рассматриваются как модифицируемый фактор риска развития деменции [251]. Связь таких факторов, как анемия и нарушения слуха, с развитием деменции была описана ранее, однако их влияние на риск смертельного исхода у пациентов с деменцией требует дополнительного анализа. Анемия является независимым фактором риска развития деменции у пожилых, повышая вероятность возникновения тяжелой когнитивной дисфункции более чем в 1,5 раза [186]. По результатам 12-летнего наблюдения было установлено, что при анемии риск развития деменции повышается на 34%, а риск развития болезни Альцгеймера — на 41%. По данным нейровизуализации, анемия достоверно коррелировала с выраженностью лейкоареоза ($p=0,030$) и нарушением церебральной перфузии ($p<0,0001$) [399]. В двух популяционных когортных исследованиях с участием лиц пожилого (65–84 года) и старческого возраста (80 лет и старше) даже при легкой анемии (100–119 г/л у женщин и 100–129 г/л у мужчин) риск наступления смерти, независимо от других факторов, повышался [150]. При этом исследований, направленных на изучение смертности в зависимости от наличия анемического синдрома у пожилых пациентов с различной выраженностью когнитивной дисфункции, выявить не удалось, что подчеркивает клиническую и научную значимость дальнейшего изучения установленной закономерности. Кроме того, известно, что мультиморбидность и выраженность ССА у пациентов с деменцией и недементными когнитивными нарушениями имеют различное прогностическое значение.

Таким образом, определение когнитивного статуса должно стать неотъемлемой частью ведения пациентов с СА ввиду прогностической значимости тяжелых когнитивных нарушений. Также необходимо улучшить коммуникацию с людьми, страдающими когнитивными расстройствами, и их окружением, чтобы помочь людям вносить свой вклад, независимо от степени деменции, во все аспекты жизни, насколько это возможно. Также необходимо информировать

общественность, важны кампании в области общественного здравоохранения, объясняющие, что на это состояние влияет образ жизни. Это важный подход к проблеме когнитивных нарушений, к которому должны стремиться специалисты по охране здоровья населения и общественному здравоохранению.

Стратификация по степени тяжести когнитивной дисфункции позволяет определить пациентов с высоким риском наступления неблагоприятных исходов; кроме того, степень тяжести когнитивной дисфункции необходимо учитывать при дальнейшей разработке протоколов ведения пациентов с СА.

1.3.3. Метаболические нарушения и старческая астения

У лиц пожилого и старческого возраста часто наблюдаются нарушения нутритивного статуса, что связано с повышением риска развития недостаточности питания, проявлений метаболического синдрома и ожирения. Кроме того, выявлена тесная связь между мальнутрицией, СА и неблагоприятными исходами.

Говоря о метаболических нарушениях, нельзя не упомянуть инсулинорезистентность (ИР), которая приводит к преждевременному старению. С ограничением доступности питательных субстратов также связаны изменения передачи сигнала инсулина, которые приводят к сокращению продолжительности жизни [7, 352] и появлению ИР с возрастом. Имеются данные, что по мере старения растет уровень инсулина и степень выраженности ИР, причем по достижении возраста 45–50 лет повышение происходит на 1% каждую следующую декаду жизни [261]. Известно, что с возрастом происходит увеличение распространенности нарушения толерантности к углеводам [346].

Кроме того, известно, что развитию ИР, слабовыраженного воспаления и мышечного катаболизма способствует ожирение, что в последующем приводит к

саркопении, характеризующейся снижением мышечной массы [45]. В свою очередь, при саркопеническом ожирении повышается риск развития СА с выраженным снижением инструментальной и базовой повседневной активности [395]. Систематический обзор данных об ожирении среди пожилых лиц позволил подтвердить, что при этом нарушении повышается риск смерти в указанной возрастной группе [98, 201]. Однако при изучении взаимосвязи между СА и метаболическим синдромом были получены противоречивые результаты. Так, было установлено, что индекс массы тела (ИМТ) оказывает влияние как на развитие маломобильности, так и на смертность [64, 192]. Кроме того, был описан феномен парадоксальной роли факторов риска развития определенных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. Избыточный вес в пожилом возрасте способствует увеличению продолжительности жизни и лучшему прогнозу, в сравнении с лицами с $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$. Похожие данные получены для АД и дислипидемии [25].

Тем не менее данные большинства публикаций указывают, что существует прямая связь между высоким ИМТ, объемом талии и нарушениями здоровья, включая хронические заболевания. Более того, форма и динамика увеличения объема талии (так называемая траектория формы тела) могут быть прогностическими факторами развития осложнений и внезапной смерти у пациентов с ожирением [208]. Помимо этого, имеются доказательства, что увеличение объема талии связано с повышением риска развития метаболического синдрома и ССЗ. Однако значения ИМТ, связанные с повышением риска, в пожилом и более молодом возрасте отличаются [356, 405]. Например, в исследованиях была выявлена корреляция между ИМТ и риском смерти, которую можно представить в виде U-образной кривой, на которой отмечается повышение риска смерти при низких ($< 18,5 \text{ кг/м}^2$) и очень высоких ($> 35 \text{ кг/м}^2$) значениях ИМТ [398]. При этом у лиц пожилого возраста нижний предел кривой отличается от соответствующего предела у лиц более молодого возраста с ожирением, что позволяет предположить, что у пожилых лиц происходит сдвиг нижнего края кривой в сторону более высоких значений ИМТ ($23,5\text{--}27,5 \text{ кг/м}^2$) [405].

В 2001 г. Heiat и соавт. [180] опубликовали результаты обзора следующих исследований, посвященных изучению связи между ИМТ и риском смерти у лиц в возрасте 65 лет и старше. Cheng и соавт. продемонстрировали, что частично объяснить U-образную зависимость между ИМТ и выживаемостью при онкологических заболеваниях (например, при колоректальном раке) можно различиями показателей состава тела [81], причем следует учитывать, что корреляция между ИМТ и жировой массой, особенно у лиц с ожирением, не является линейной, в то время как связь между ИМТ и массой тела без учета жировой имеет более линейный характер [272]. При использовании вместо ИМТ такого показателя, как абдоминальное ожирение, независимо от состава тела, были получены противоречивые результаты. Например, в рамках систематического обзора Coutinho и соавт. провели оценку влияния ожирения, определяемого по ИМТ, окружности талии и соотношения окружности талии и бедер на риск смерти у пациентов с ИБС. По результатам исследователи установили, что абдоминальное ожирение влияет на риск смерти даже у пациентов с нормальным ИМТ [92]. В рамках исследования с участием мужчин и женщин финской национальности в возрасте 84–88 лет Rajala и соавт. [325] выявили, что у лиц с $\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$ риск наступления смерти ниже по сравнению с теми, у кого ИМТ находится в диапазоне от 22 до 27,9 кг/м^2 . Наконец, в ходе исследования с участием китайских мужчин и женщин престарелого возраста Но и соавт. [185] установили, что риск наступления смерти у лиц с ИМТ, указывающим на наличие избыточной массы тела или ожирения, существенно не отличается от такового у лиц с нормальными значениями ИМТ. В совокупности результаты пяти приведенных исследований противоречивы в вопросе наличия зависимости между ИМТ и риском смерти у лиц в возрасте 75 лет и старше.

В двух исследованиях, включенных в обзор Janssen и соавт. [198], в которых принимали участие лица с заболеваниями, присутствующими на исходном уровне, также были получены противоречивые результаты относительно наличия связи между ИМТ и риском смерти. Так, ИМТ, указывающий на избыточную массу тела

или ожирение, был связан с более низким риском смерти при СД [413] и после ангиопластики [173].

При определении ИМТ учитывают не только жировую, но и мышечную массу, которая находится в обратной связи с риском наступления смерти [29, 52]. В этой связи полагают, что безжировая масса выступает в качестве резерва питания в периоды длительных заболеваний. По мере старения поддержание высокой мышечной массы и определенного количества жировой массы может быть более важным, поскольку частота развития и значимость различных заболеваний в пожилом возрасте повышаются. Кроме того, следует учитывать, что у пожилых мышечная масса может снижаться даже при наличии стабильного ИМТ [151]. Таким образом, более высокое содержание безжировой массы у пожилых лиц со значениями ИМТ, указывающими на наличие избыточной массы тела или ожирения, может обеспечить определенную защиту от наступления смерти. Наконец, у пожилых лиц высокое содержание безжировой массы может указывать на физически активный образ жизни и отражать хорошее общее состояние здоровья, а также низкий риск наступления смерти.

1.3.4. Функциональная активность и старческая астения

Функциональная активность, или физическое функционирование, человека зависит от его физических и когнитивных возможностей, желания и мотивации выполнять определенные действия, а также от существующих социальных и личностных возможностей обеспечения активности. Формирование зависимости от помощи окружающих — это сильный прогностический фактор наступления смерти, который имеет большее значение для оценки прогноза жизни и здоровья

пациента, чем наличие определенных заболеваний. Поэтому при принятии любого медицинского решения уровень функциональной активности пожилого человека должен играть ключевую роль.

Инвалидизация, которая выражается в снижении функциональных возможностей и формировании зависимости от помощи окружающих, обусловлена множеством факторов. Среди них важнейшее значение имеет СА, которая относится к независимым причинам нарушения функционального статуса. Наличие СА значительно осложняет ведение ослабленных пожилых пациентов и уход за ними. Одним из основных индексов, позволяющих оценить зависимость и автономность пациента в повседневной жизни, является базовая (англ. Activities of Daily Living, ADL) и инструментальная активность (англ. Instrumental ADL, IADL) в повседневной жизни, определяемая как индекс Бартел (англ. Barthel Index) и индекс Лоутона (англ. Lawton Index) соответственно [236, 257]. Зависимость от помощи окружающих, определяемая по IADL, среди самостоятельно проживающих пожилых более распространена, чем зависимость при выполнении базовой деятельности (ADL): около 17% пожилых нуждаются в помощи при выполнении как минимум одного пункта IADL [190]. В зарубежных публикациях представлены различные показатели распространенности снижения IADL. Например, в исследовании с участием более 25 тысяч пожилых испанцев распространенность снижения IADL достигала 31,9% [71]. По результатам проведенного в Бразилии исследования с участием 10 537 человек в возрасте старше 60 лет снижение IADL составило 14% [90]. Среди пациентов с инструментальной зависимостью от помощи окружающих в повседневной жизни наблюдалась более высокая встречаемость всех ГС, за исключением ортостатической гипотензии. В число наиболее распространенных ГС вошли хронический болевой синдром (90%), синдром СА (80%), базовая зависимость в повседневной жизни (78%), когнитивные нарушения (75%), вероятная депрессия (63%) и недержание мочи (54%) [18].

Индекс Бартел был разработан в 1955 г. американским реабилитологом Доротеей Бартел (Dorothea W. Barthel) [257]. Он предназначен для оценки

независимости пациента от помощи окружающих при выполнении базовых действий в повседневной жизни. Впервые индекс Бартел был применен в трех больницах США: Montebello State Hospital, Deer's Head Hospital и Western Maryland Hospital. Положительная динамика значений этого индекса указывала на благоприятный реабилитационный потенциал. По данным зарубежных исследований, наибольшая распространенность снижения индекса Бартел наблюдается в группе пациентов в возрасте 85 лет и старше, при этом снижение базовой активности чаще регистрируется у женщин [71, 165]. Кроме того, был проведен ряд исследований по изучению связи между индексом Бартел и психоэмоциональным статусом [23, 404], саркопенией [82, 202], качеством жизни [206], когнитивными нарушениями [39, 243, 409] и потерей слуха [78, 166, 248]. У многих пациентов снижение ADL или повышение потребности в помощи окружающих возникает после завершения госпитализации [195].

Кроме появления зависимости от помощи окружающих, этот клинический симптом СА (снижение ADL) взаимосвязан с саркопенией и снижением мобильности или локомоторным синдромом. Саркопения представляет собой возраст-ассоциированное снижение мышечной массы и мышечной функции [94]. Механизмы, способствующие развитию саркопении и физической слабости, включают воспаление, иммуностарение, анаболическую резистентность и повышенный окислительный стресс [127, 148, 378]. Эти механизмы усиливаются вследствие малоподвижного образа жизни и белково-энергетической недостаточности, а также физиологической возрастной потери аппетита, называемой «анорексией старения», либо связанного с заболеванием увеличения энергетических потребностей организма [112]. Поэтому физические упражнения и пищевые добавки считаются современными основами лечения и профилактики физической слабости и саркопении [329]. В отдельных ситуациях (например, при наличии гормональной недостаточности, подтвержденной результатами обследования) определенную терапевтическую роль могут играть анаболические гормоны [338]. У некоторых пациентов саркопения и физическая слабость могут сосуществовать со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и

избытком жировой ткани. В недавнем времени такое состояние было определено как «остеосаркопеническое ожирение» [193, 219]. Одной из основных особенностей этого синдрома является наличие жировой ткани и жировых клеток в мышечных структурах, что получило название миостеатоза [184]. Согласно данным популяционных исследований, миостеатоз возникает в результате усиления системной анаболической резистентности и находится в независимой связи с повышением риска смерти [184]. Поэтому снижение мобильности относится к прогностическим факторам формирования зависимости от помощи окружающих, развития инвалидности, когнитивного снижения, падений, госпитализации и общей смертности [95, 109, 362].

Полезным маркером также является скорость ходьбы, которая коррелирует с риском повторных падений, СА и выживаемостью [255, 311, 318]. Низкая скорость ходьбы важный маркер для начала профилактических мероприятий, поскольку увеличение скорости даже на 0,1 метр в секунду связано со снижением показателей смертности в течение восьми лет [179, 318]. С этой точки зрения профилактические стратегии могут включать программы физических упражнений у пациентов с высокой функциональностью или физическую реабилитацию у лиц с более выраженными нарушениями. По данным определенных групп пациентов было установлено, что упражнения на низкоуровневой беговой дорожке позволяют увеличить скорость ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона [125], а силовые тренировки — скорость ходьбы после инсульта [182]. Однако клиническая польза измерения скорости ходьбы в практических условиях пока не доказана, поэтому дать рекомендации о необходимости регулярного контроля этого показателя не представляется возможным. Тем не менее это безопасный, простой и недорогой метод определения состояния пациентов, который позволяет получить некоторую прогностическую информацию [277].

Значимость фенотипов СА для улучшения процесса принятия медицинских решений

При всем объеме проведенных исследований на тему фенотипов старения эта концепция недостаточно отражена в реальной гериатрической практике. В то же

время предпринимаются попытки внедрить в медицинскую систему помощи пожилым лицам различные средства на основе машинного обучения. Это касается не только принятия врачебных решений (алгоритмы для этих целей существуют, например в контексте онкологических заболеваний у пациентов пожилого возраста [129, 225], но и повышения качества жизни пациентов. Уже внедрено использование опросников для определения качества жизни пожилых лиц и выдачи соответствующих рекомендаций на основе алгоритмов нейросети, позволяющих учесть все параметры одновременно [24]. В этом контексте выделение и использование фенотипов старения позволило бы улучшить работу подобных программных средств. Таким образом, по результатам работы были определены не только пять «кластеров» старения, но и вероятность попадания конкретного пожилого пациента в каждый из них. На основании этих данных и профессионального опыта любой врач-гериатр может принять решение о подходящем виде лечения или поддерживающей терапии с учетом предложенных практических рекомендаций. Представленная модель, позволяющая определить фенотип старения, может стать основой для создания полноценной системы поддержки принятия медицинских решений в области гериатрии на основе методов машинного обучения.

Что касается СА, то необходимость в ее классификации возникла ввиду гетерогенности этого синдрома, а также в связи с разработкой более совершенных инструментов для измерения различных характеристик заболеваний, которые позволяют определять все разнообразие их клинических, физиологических и патологических проявлений. Результаты кластерного анализа, проведенного для определения фенотипов СА, указывают на наличие клинически значимых различий с точки зрения эффективности применения различных подходов к ведению пациентов с СА.

Долгожители, особенности фенотипа

Каждое десятилетие с 1950 г. число долгожителей, т. е. лиц, которые доживают как минимум до 90 лет, в мире удваивается. По прогнозам, в период с 2022 по 2050 гг. их численность увеличится в пять раз [164, 383]. Исключительное

долголетие — это результат сложного взаимодействия нескольких детерминант, которые пока плохо изучены и включают как генетическую предрасположенность, так и факторы образа жизни [33, 117]. Изучение долгожителей, а также различий между ними и лицами с меньшей продолжительностью жизни дает возможность улучшить понимание того, как протекают процессы старения и что способствует исключительно длительной выживаемости.

Таблица 5. Исследования фенотипов старческой астении

Исследование	Количество и возраст участников	Методы обследования для определения параметров, используемых при кластеризации	Метод кластеризации или др.	Результаты
S. Bekić и соавт., 2021 [47]	263 участника в возрасте ≥ 60 лет	Фенотип СА по Fried (FP), MMSE (с поправкой на уровень образования)	Латентно-классовый анализ (LCA)	1) пациенты с наибольшей сохранностью когнитивных функций и функциональной активности; 2) пациенты с когнитивным снижением при сохранной функциональной активности; 3) пациенты с когнитивным снижением и СА; 4) пациенты с СА в отсутствие когнитивного снижения

Исследование	Количество и возраст участников	Методы обследования для определения параметров, используемых при кластеризации	Метод кластеризации или др.	Результаты
L. K. Liu и соавт., 2017 [250]	1008 участников в возрасте ≥ 50 лет	Модифицированные критерии по Fried	Латентно-классовый анализ (LCA)	СА без нарушений подвижности (<i>англ. non-mobility-type</i>) (снижение массы тела и истощение), СА с нарушениями подвижности (<i>англ. mobility-type frailty</i>) (медлительность и слабость) и СА с низкой физической активностью

Долгожители — лица, прожившие 90 лет и более, а также экстремальные долгожители, или сверхдолгожители, — лица, чей возраст составляет 100 лет и более, представляют собой особую популяцию, которая значительно отличается даже от лиц, которые относятся к категории очень пожилого возраста (80–90 лет). Интерес к исследованию процессов старения у долгожителей определяется, прежде всего, связью возрастных изменений с нарушением функций различных органов и систем, от чего зависит характер и темп старения, а также продолжительность жизни. По мере старения повышается смертность от всех возраст-ассоциированных заболеваний: ИБС, онкологических заболеваний, СД 2-го типа, болезни Альцгеймера.

Старение — это неравномерный процесс: одни доживают до 90 лет, сохраняя физическую и умственную активность, другие умирают раньше от возраст-ассоциированных заболеваний. Более того, даже когорта долгожителей весьма разнородна, так как современная медицина в развитых странах позволяет достигать долголетия независимо от наличия хронических заболеваний [26, 288]. Поэтому стратификация пациентов этой возрастной группы важна для определения

оптимальных подходов к терапии, поддержания качества жизни и персонализации медицинской помощи и, следовательно, относится к задачам исследователей и практикующих врачей.

Данные исследований, в т. ч. выполненные отечественными учеными, подтверждают гетерогенность группы долгожителей и наличие особенностей с точки зрения распространенности возраст-ассоциированных заболеваний среди сверхдолгожителей. Обследование долгожителей г. Санкт-Петербурга позволило установить, что частота выявления ССЗ у лиц в возрасте 90–99 лет ($n=342$) составляет 99,7%, а у достигших возраста 100 лет и более ($n=38$) — всего 36,9% [11]. В ходе проспективного популяционного исследования продолжительностью 23 года было установлено, что у лиц, чьи родители достигли экстремального долгожительства, частота выявления болезни Альцгеймера на 43% ниже, чем у лиц, у родителей которых продолжительность жизни была обычной [248].

По результатам анализа дополнительных показателей в исследовании программы профилактики сахарного диабета (*англ.* Diabetes Prevention Program, DPP) [135], которое представляло собой крупное клиническое исследование, направленное на сравнение стратегий профилактики СД 2-го типа у пациентов с высоким риском его развития, было установлено, что долгожительство родителей было ассоциировано с отсроченным развитием СД. При этом чем больше была продолжительность жизни родителей, тем позже развивался СД у их детей.

Долголетие детерминируется сложным комплексом наследственных факторов и факторов внешней среды. Связь долголетия с генетическим профилем широко известно и подтверждено данными исследований. Особые варианты генов защищают долгожителей от воздействия окружающей среды и, по-видимому, являются определяющими с точки зрения состояния здоровья. Результаты исследований у долгожителей указывают на значительное отдаление времени развития большинства возраст-ассоциированных заболеваний. Генетическим аспектам экстремального долгожительства был посвящен ряд исследований. Так, в исследованиях связи долголетия с генетическим профилем (*англ.* Longevity Genes

Project, LGP), генетики долголетия (*англ.* Lon-Genity) и семей с долгожительством (*англ.* Long Life Family Study, LLFS) были обнаружены варианты генотипа, которые находятся в значимой ассоциации с длительной продолжительностью жизни. Тем не менее следует помнить, что фенотипические проявления некоторых полиморфизмов различаются от популяции к популяции, что указывает на необходимость изучения ассоциации с долгожительством биологического фенотипа, а не только генотипа [392].

Кроме того, в многочисленных работах было выявлено, что уже в более раннем возрасте у долгожителей имеются отличительные характеристики, которые включают менее частую инвалидность, госпитализацию и развитие сопутствующих заболеваний, а также более высокую сохранность когнитивных функций по сравнению с общей популяцией [119, 348]. Цитируемые исследования сосредоточены в основном на конкретных показателях здоровья, при этом дополнительной информацией о состоянии здоровья у предполагаемых долгожителей могут быть значения концентрации различных биомаркеров в крови, что еще предстоит изучить.

1.4 Подходы к оценке прогноза при синдроме старческой астении

Вероятность развития тяжелых осложнений у пациента (утрата автономности, наступление смерти) — главный фактор, оказывающий влияние на выбор тактики его ведения. В этой связи очевидна необходимость выделения групп пациентов с различным риском наступления неблагоприятного исхода, для чего можно использовать прогностические шкалы. Разработанные на основе большого объема клинических данных, такие прогностические шкалы помогают врачу выделить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

и позволяют сделать обоснованные предположения о дальнейшем течении заболевания. Их применение в острой стадии заболевания дает возможность сосредоточить первоочередное внимание на пациентах с неблагоприятным прогнозом. В то же время пациенты, входящие в группы невысокого риска наступления неблагоприятного исхода, не нуждаются в столь же интенсивных лечебных мероприятиях. Поэтому фармакотерапевтическая нагрузка у лиц из группы низкого риска может быть снижена при сохранении немедикаментозных мер воздействия.

Для контроля риска развития осложнений, определения прогноза и необходимости в коррекции лечения при наличии мультиморбидности существует ряд индексов/шкал [266, 268, 293, 298].

Однако большинство из них учитывают только тяжесть заболевания и мультиморбидность. При этом в настоящее время появляется все больше данных, которые указывают, что прогноз у пожилых пациентов не только тесно связан с наличием сопутствующих заболеваний, но и определяется степенью физических, когнитивных, биологических и социальных нарушений.

На сегодняшний день существует несколько вариантов оценки прогноза при СА, причем наиболее широко используемым показателем в отделениях интенсивной терапии является Клиническая шкала старческой астении (*англ.* Clinical Frailty Scale, CFS). Она представляет собой рейтинговую шкалу, разработанную К. Rockwood и соавт. [331], для комплексной оценки СА в зависимости от физической активности, функционального статуса, когнитивных способностей и бремени хронических заболеваний. Изначально эта шкала была валидирована к применению в качестве инструмента оценки риска наступления смерти в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и имела высокую корреляцию с индексом хрупкости (коэффициент корреляции: 0,80) в амбулаторной группе пожилых лиц, которые не проживали в условиях дома престарелых. Простота применения этого инструмента позволяла проводить оценку с его помощью даже в отделениях интенсивной терапии [38, 332, 368]. В исходном варианте оценку выполняли по шкале от 1 до 7 баллов, однако в

настоящее время используется модифицированная шкала с диапазоном значений от 1 до 9 баллов [132].

Среди прогностических факторов смертности и выживаемости в литературе рассматриваются отдельные показатели физического функционирования, такие как скорость ходьбы, мышечная сила и другие. Скорость ходьбы характеризуется высокой чувствительностью при умеренной специфичности и обладает превосходной способностью прогнозировать последующую утрату автономности в повседневной жизни в течение долгосрочного периода. Тест «Встань и иди» (*англ.* Timed Up and Go) [320] и опросник PRISMA-7 [46] обладают высокой чувствительностью и умеренной специфичностью при прогнозировании исходов СА. Кроме того, Тилбургский показатель хрупкости [159] представляется надежным и точным инструментом для прогнозирования клинических исходов, однако не позволяет установить окончательный диагноз СА.

В недавнем комплексном обзоре был выполнен анализ результатов пяти систематических обзоров данных исследований с включением в общей сложности 227 381 человека [35]. В этом комплексном обзоре были рассмотрены особенности 26 опросников и кратких оценок, а также восьми показателей СА, применение большинства из которых изучалось у пожилых лиц, не нуждающихся в посторонней помощи. В обзор были включены данные исследований, в которых распространенность СА была ниже, чем в популяциях пожилых пациентов. G. A. Aguayo и соавт. [22] провели оценку эффективности использования 35 показателей гериатрического статуса, 23 из которых находились в значимой связи с сердечно-сосудистыми нарушениями, при коэффициентах риска с поправкой на пол от 1,2 до 16,5. Выявленные ассоциации сохраняли значимость у большинства пациентов после введения поправки и на другие факторы. Это подчеркивает необходимость расширения масштабов модификации риска за пределы традиционных факторов риска.

В систематическом обзоре Z. Feng и соавт. 2017 г. была выполнена оценка факторов риска развития СА и соответствующих защитных факторов [126]. В обзор были включены данные 23 продольных исследований, в которых приняли участие

лица в возрасте старше 60 лет. Было отмечено, что СА находится в статистически значимой связи как с социально-демографическими (возраст, этническая принадлежность, район проживания и доступ к медицинскому страхованию), физическими/метаболическими (ожирение, физическая активность), биологическими факторами (концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови), так и с факторами образа жизни (более высокий международный индекс качества питания, более высокое потребление фруктов и овощей, потребление обогащенных ресвератролом продуктов питания) и психоэмоциональными факторами (симптомы депрессии). Результаты исследования Z. Hyde и соавт. однозначно подтверждают многофакторную этиологию СА, включающую, с одной стороны, хронические заболевания, а, с другой стороны, — психосоциальные стрессоры [191].

В рамках систематического обзора и метаанализа S. Verlaan и соавт. выполнили оценку распространенности мальнутриции и СА. Авторы отметили, что среди лиц с более низким нутритивным статусом наблюдается более высокая распространенность СА, которая составила 68,0% у пациентов с мальнутрицией и только 11,9% у лиц без нарушений питания [380]. Однако обратная связь была менее четкой: распространенность мальнутриции отмечена у 0,5% пожилых лиц без СА и у 8,4% у лиц с СА.

Стратификация по риску при СА и (или) выявление потенциально модифицируемых факторов очень важны в группах обследуемых пациентов хирургического профиля. К таким факторам могут относиться различные нарушения, такие как заболевание дыхательных путей в стадии неполной компенсации или ИБС, аспекты, связанные с СА, такие как когнитивные нарушения (делирий), а также факторы, предполагающие снижение резерва организма и, следовательно, риск низкого функционального восстановления.

В литературе описаны разные подходы к разработке прогностического индекса [34]. Индекс СА рассчитывается по завершении комплексной оценки и представляет собой отношение имеющихся у пациента дефицитов к их общему приведенному числу, при этом чем ближе полученное значение индекса

приближается к единице, тем в большей степени выражен ССА [347]. Отбор кандидатов для определения индекса СА по отдельным доменам или дефицитам проводили на основе непрерывных, порядковых и бинарных показателей, которые были получены при выполнении КГО. Оценивали ограничение активности, индекс Бартел (ADL), индекс Лоутона (IADL), когнитивные функции, показатели физического здоровья, функциональный статус, сопутствующие заболевания, самооценку здоровья и наличие депрессии. Было установлено, что индекс, основанный на 30–40 показателях, является достаточно точным для прогнозирования неблагоприятных исходов [275, 316]. В 2008 г. на основе информации, полученной при проведении КГО, был разработан первый многомерный прогностический индекс (МПИ; *англ.* Multidimensional Prognostic Index, MPI), позволяющий делать прогноз наступления смерти у госпитализированных пожилых пациентов [315].

Кроме того, в проспективном исследовании, проведенном в Италии, на основе индекса прогноз определяли у 984 госпитализированных пожилых пациентов. При этом распределение по группам определяло степень риска общей смертности, институционализации, повторной госпитализации и более высокую потребность в услугах по уходу на дому, а также длительность пребывания в стационаре и необходимость размещения в учреждениях долговременного ухода [316, 317]. По сравнению с опросниками для диагностики ССА, индекс оказался более достоверным и точным в отношении прогнозирования наступления смерти по любой причине в течение одного месяца и одного года [275, 316]. Помимо этого, в обсервационном проспективном исследовании была подтверждена связь между назначением энтерального зондового питания и высоким риском смерти у пациентов с СА. Однако после расчета риска при помощи МПИ было установлено, что данный результат относится только к пациентам с высоким риском смерти и не распространяется на пациентов со средним и низким риском [382].

К сожалению, существующие в настоящее время шкалы не позволяют в достаточной степени стратифицировать группы риска на популяционном уровне.

Поэтому требуется их дальнейшая валидация с учетом особенностей российской популяции. Данные о разработке шкалы риска, ассоциированной с СА, в выборке жителей России в литературе отсутствуют. В связи с чем целесообразным представляется создать новую шкалу риска с использованием выборки представителей отечественной популяции.

1.5. Современная концепция комплексного ведения пациентов с синдромом старческой астении в амбулаторной практике

Стратегия ведения пациентов с СА определяется как многомерный подход, включающий комплекс терапевтических вмешательств, целью которых является оптимизация функциональных возможностей для сохранения функционального резерва и социальной активности у пожилых лиц с инвалидизирующими нарушениями [67, 168]. У пациентов, нуждающихся в подобном лечении, имеются определенные характеристики и особые потребности, которые связаны с процессом старения. К ним может относиться инвалидность, возникшая вследствие сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, таких как СА, когнитивные нарушения и различные виды сенсорного дефицита [37]. Таким образом, лечение в гериатрии подразумевает работу мультидисциплинарной команды, основанную на доменном гериатрическом подходе и проводимую для сохранения автономности пациентов, коррекции гериатрических синдромов и сопутствующих заболеваний/нарушений, введения элементов гериатрической реабилитации, включающей комплекс упражнений лечебной физической культуры (ЛФК), дыхательную гимнастику, занятия с кинезио- и трудотерапевтом.

Разработка современной концепции комплексного ведения пациентов с ССА выполнена для решения ряда сложных задач. У пожилых пациентов с

ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, мультиморбидностью и повышенным риском снижения функционального статуса лечение может быть основано на планировании программы расширенной медицинской помощи. И наоборот, пожилые пациенты с высокой ожидаемой продолжительностью жизни могут получать лечение, включающее профилактические программы, интенсивную диагностику и терапевтические вмешательства. Для управления вероятным риском развития осложнений, оценки прогноза и необходимости в коррекции лечения СА необходимы многомерные стратегии, основанные на определении прогноза и фенотипов. С этой целью требуется получение прогностической информации, в частности, в тех возрастных группах, в которых ожидаемая продолжительность жизни может напрямую влиять на планирование лечения и ухода в амбулаторной практике, включая помощь пожилым лицам в самостоятельном выполнении повседневных дел, в том числе за счет использования адаптивных методов и оборудования. Таким образом, особый акцент делается на уменьшении зависимости пожилых лиц от посторонней помощи в повседневной деятельности [144]. Однако во многих случаях восстановление до исходного уровня функционирования может не быть приемлемой целью гериатрической реабилитации. Вместо этого целесообразным может стать достижение нового баланса, который подразумевает более высокую степень зависимости от помощи окружающих с максимальным сохранением автономии и самоуправления.

Тем не менее пока до конца не определено, как проходит восстановление при соответствующем лечении пожилых пациентов с СА и какое лечение будет приносить более благоприятные результаты [65]. Поэтому планирование новых стратегий ведения пациентов с СА будет выполняться на основе результатов КГО, что позволит максимально полно учесть потребности ослабленного пожилого человека и оказать положительное воздействие на функциональную независимость и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

К сожалению, к настоящему времени данных об эффективности подобных программ при СА получено недостаточно. Тем не менее опыт ведения пожилых

пациентов подтверждает целесообразность применения комплексного подхода с целью улучшения функционального, когнитивного и психоэмоционального статусов пациентов, а также повышения качества их жизни.

Алгоритмы ведения пациентов с СА включают когнитивный тренинг, поддержку со стороны психолога, рекомендации диетолога и участие специалиста по социальной работе, а также назначение комплекса физических упражнений и физиотерапевтических процедур. Эффективность подобных мероприятий могут ограничивать степень когнитивных нарушений и особенности функционального статуса, что свидетельствуют о необходимости разработки дифференцированных стратегий ведения в зависимости от прогноза и клинических проявлений.

Важность физических упражнений как составная часть программы комплексного ведения пациентов со старческой астенией

Кроме того, открытым остается вопрос о возможности влияния на уровень тяжести СА и прогрессирования зависимости путем коррекции ГС. Показано, что регулярная физическая активность и упражнения достоверно улучшают настроение и когнитивные функции, функциональный статус, физическое состояние, профилактируют развитие саркопении как у здоровых, так и у пациентов с СА [215]. Показано, что малоподвижный образ жизни является модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования СА, в ряде исследований физическая активность и упражнения показали улучшение функционирования многих физиологических систем, включая мышечную, сердечно-сосудистую, иммунную, эндокринную, центральную и периферическую нервную системы. Соответственно, физические упражнения могут улучшить работу всех физиологических систем, которые, как известно, нарушаются при возникновении и прогрессировании синдрома СА [133]. Например, в ряде исследований на фоне улучшения когнитивных функций было отмечено увеличение индекса Бартел [253]. Более того, по результатам метаанализа 2021 г. было установлено, что выполнение физических упражнений способствует улучшению когнитивных функций по шкале MMSE и индекса Бартел [252]. Физические упражнения, назначаемые госпитализированным пациентам на ранних

сроках реабилитации, позволяют одновременно улучшить индекс Бартел и результаты краткой батареи тестов физического функционирования (*англ.* Short Physical Performance Battery, SPPB) [270]. В испанском исследовании 2018 г. выполнение пациентами дополнительных физических упражнений способствовало увеличению индекса Бартел по сравнению с контрольной группой и оказывало положительное влияние на когнитивный и психоэмоциональный статусы, качество жизни и силу захвата [271]. Увеличение потребления белка также может улучшить не только статус питания по шкале оценки нутритивного статуса (*англ.* Mini-Nutritional Assessment, MNA) и массу тела, но и значение индекса Бартел [259].

Однако, несмотря на то, что существуют доказательства пользы физических упражнений для профилактики, лечения и потенциальной обратимости СА, необходимо провести больше исследований в этой области, чтобы по-настоящему оценить целесообразность и эффективность физических упражнений для пожилых людей с синдромом СА в различных условиях, особенно в клинических. Для повышения внешней валидности таких исследований, особенно среди клинических групп, крайне важно, чтобы в проспективных исследованиях была задействована максимально репрезентативная выборка, чтобы результаты можно было экстраполировать на реальные условия. Например, в недавнем систематическом обзоре, посвящённом изучению показателей исключения из 305 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось лечение 31 заболевания, сообщалось, что в четверти всех исследований было исключено 89% пациентов с конкретным заболеванием, которое лечилось в рамках этого исследования, а в половине исследований было исключено 77,1% пациентов с этим заболеванием. Наиболее часто применяемые критерии исключения были связаны с возрастом, сопутствующими заболеваниями и сопутствующими назначениями, в то время как более скрытые критерии, связанные с ожидаемой продолжительностью жизни или функциональным статусом, обычно не рассматривались. Исключённые пациенты в основном были пожилого возраста, а также имели сопутствующие заболевания и принимали сопутствующие препараты — характеристики, которые повсеместно встречаются среди пациентов,

проходящих лечение в клинической практике [130, 252]. Хотя для определения клинической популяции и контроля за искажающими факторами часто требуется исключить определённые группы, особенно в отношении физических упражнений, которые с низкой вероятностью могут иметь противопоказания, важно исследовать репрезентативные выборки, которые среди пожилых людей с ослабленным здоровьем и особенно в определённых условиях неизменно включают в себя тех, у кого есть серьёзные сопутствующие заболевания и полипрагмазия.

Непосредственному влиянию физических упражнений на ССА посвящено лишь небольшое количество исследований. При этом тенденции, выявленные при проведении пилотного исследования влияния модификации образа жизни на предотвращение инвалидности у пожилых лиц (*англ.* The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot, LIFE-P), были в первую очередь обусловлены связанными с вмешательством изменениями малоподвижного образа жизни. Это указывает на то, что вмешательства, направленные на фенотипические компоненты ССА, такие как снижение мышечной силы и малоподвижность, могут быть недостаточными для предотвращения прогрессирования ССА [76].

Примером тому может служить исследование А. Yuki и соавт., проведенное с участием 401 пожилого человека в возрасте $71,1 \pm 4,3$ года для оценки связи между интенсивностью регулярной физической нагрузки и СА [406]. Участников исследования разделили на группы в зависимости от уровня регулярной физической активности. В течение периода наблюдения (средняя продолжительность которого составила 4,2 года) в группе участников, выполнявших физические упражнения низкой интенсивности, наблюдался повышенный риск развития СА. При этом в группе участников с умеренной нагрузкой отмечался более высокий функциональный статус.

В исследовании М. D. Peterson и соавт., включавшем 3050 лиц, изучали связь между изменением мышечной силы и смертностью. По результатам был сделан вывод, что сила сжатия кисти была в значительной степени связана со смертностью по любой причине [314].

Несмотря на то, что к настоящему времени сформировалось единое мнение о благоприятном влиянии физической нагрузки на функциональный статус и риск развития СА, данные некоторых исследований свидетельствуют об обратном. В частности, в исследовании с участием группы из 175 мужчин и 206 женщин в возрасте от 50 до 80 лет была проведена оценка долгосрочных эффектов (через 10 лет) регулярной физической активности на опорно-двигательную систему, работоспособность и риск переломов [96]. По результатам было выявлено аналогичное и значимое снижение мышечной силы (в среднем $-2,9\%$ при 95% ДИ от $-3,1$ до $-2,6$ в год у мужчин; в среднем $-2,4\%$ при 95% ДИ от $-2,6$ до $-2,2\%$ в год у женщин), ухудшение равновесия (в среднем $-1,2\%$ при 95% ДИ от $-1,6$ до $-0,9\%$ в год у мужчин; в среднем $-1,2\%$ при 95% ДИ от $-1,5$ до $-0,9\%$ в год у женщин) и скорости ходьбы (в среднем $-0,5\%$ при 95% ДИ от $-0,8$ до $-0,2\%$ в год у мужчин; в среднем $-0,6\%$ при 95% ДИ от $-0,9$ до $-0,3\%$ в год у женщин). Кроме того, через 10 лет от начала наблюдения во всех группах исследования наблюдалось снижение показателей МПКТ, мышечной силы, равновесия и скорости ходьбы. Исключение составила скорость ходьбы у лиц, которые ранее не получали физических нагрузок, но начали вести активный образ жизни. Высокий уровень физической активности был связан с более низкой скоростью снижения МПКТ и распространенностью нарушений равновесия. При этом различий между группами по показателю физического статуса, измеренного путем оценки силы сжатия ведущей руки, выявлено не было. Как отметили авторы исследования, полученные ими результаты (учитывая особенности дизайна) могут не отражать реального положения вещей, поскольку оценка физической активности проводилась в течение 10 лет наблюдения всего два раза, ввиду чего полноценно оценить динамику изменения уровня физической активности за столь длительный период не представляется возможным. Кроме того, оценка физического статуса проводилась при помощи кистевой динамометрии, что может не коррелировать с истинным функциональным статусом испытуемого.

Представляет научный интерес для будущих исследований разработка адаптированных физических упражнений для пациентов с СА в условиях

стационаров и учреждений ухода. В частности, продолжение этих мероприятий и оценок после выписки пациента из стационара в течение длительного периода, а также влияние этих мероприятий на показатели многоаспектного здоровья и другие результаты, связанные со здоровьем, такие как повторная госпитализация и экономическая эффективность. Было доказано, что физические упражнения эффективны для замедления снижения функциональных возможностей у пациентов в больницах общего профиля во время госпитализации; однако на сегодняшний день не проводилось исследований среди пациентов со СА, кто продолжает получать лечение после выписки из больницы. Адаптированные физические упражнения также могут рассматриваться для более стабильных клинических условий, таких как учреждения промежуточного ухода, дома престарелых, дома для инвалидов или больницы на дому.

Другие методы, применяемые в рамках программы комплексного ведения пациентов со старческой астенией

В последнее время для улучшения состояния здоровья ослабленных лиц с СА применяются четыре основных метода: физические упражнения, диетотерапия, многокомпонентные вмешательства и индивидуально подобранные модели гериатрической помощи. Большинство упражнений направлены на развитие гибкости, равновесия, мышечной силы и выносливости. При изучении эффектов этих упражнений результаты варьировали в зависимости от их типа, продолжительности и модальности, а также пола пациента, места его проживания и используемых инструментов оценки СА [295]. Наиболее эффективными такие меры, как правило, оказываются у женщин с СА самого старшего возраста, а также у пациентов, проживающих в учреждениях длительного ухода [295].

Что касается коррекции недостаточности питания в пожилом и старческом возрасте, то этот вопрос до сих пор остается малоизученным. При этом в обзоре В. Manal и соавт. [260] было установлено, что употребление обогащенных продуктов питания [107], полинутриентных добавок и витамина D [28] не оказывает значимого эффекта. Тем не менее в других исследованиях применения

пищевых добавок было выявлено восстановление массы тела и улучшение алиментарного статуса при отсутствии улучшения функциональных показателей, таких как сила захвата. Результаты последнего исследования позволили выдвинуть гипотезу о том, что только коррекция питания может быть недостаточной и несвоевременной мерой для компенсации процесса снижения мышечной силы и функционального статуса [54].

Ввиду многофакторности этиологии СА также изучались методы, сочетающие в себе физические упражнения, поведенческую терапию, коррекцию питания и когнитивную тренировку. Например, комбинирование физических упражнений и диетотерапии обеспечило улучшение состояния пациентов с ССА [54, 73, 349, 130] и снижение вероятности перехода от преастении к ССА [54].

Помимо усилий по изучению конкретных вмешательств и их комбинаций, которые одинаково эффективны для всех пожилых лиц с СА, все больше внимания уделяется индивидуальному подбору методик. Примером тому может быть 6-месячная программа реабилитации, применяемая для предотвращения функционального снижения, которая способствовала уменьшению доли пациентов с СА, а ее положительные эффекты наблюдались через 3 и 6 месяцев и сохранялись через 12 месяцев [76, 77, 296].

Таким образом, междисциплинарный подход позволит наиболее эффективно и в короткий срок улучшить показатели здоровья у пожилого пациента с СА, восстановить его физическую выносливость, достичь баланса между функциональной зависимостью, максимально сохраненной автономностью и самоконтролем. Свидетельства тому получены в исследовании J. Mareschal и соавт., которые отмечают, что индивидуально подобранное многофакторное вмешательство, проведенное многопрофильной бригадой, состоящей из врача-физиотерапевта, врача-гериатра, врача-реабилитолога, медицинской сестры и врача-диетолога, позволяет улучшить состояние пациентов с ССА и помогает сохранить уровень физического функционирования у ослабленных пожилых лиц [262].

Необходимо предпринимать меры по развитию комплексного подхода при ведении пациентов с СА, они должны начинаться как можно раньше и быть ориентированы на пациентов среднего возраста, до наступления СА. Также целесообразны различные образовательные мероприятия, направленные на охрану здоровья и ориентированные на просвещение в популяции в целом. Традиционные системы здравоохранения с их разрозненной структурой и сильной ориентацией на больницы и лечение в первую очередь нуждаются в переориентации, чтобы адаптироваться к новым потребностям населения, которые связаны с демографическими изменениями и старением общества. Здравоохранение и социальные службы должны быть в центре внимания при оказании помощи пациентам с СА, способствуя комплексной помощи и пациент-ориентированному подходу на протяжении всей жизни. Более того, специалисты первичного звена могут вносить свой вклад в просвещение и обучение по вопросам ведения старческой астении на уровне сообщества, способствуя внедрению мер для поддержки пожилых людей и тех, кто за ними ухаживает, в целях профилактики и лечения ССА. Фрагментация стратегии ведения пациентов со СА препятствует надлежащему удовлетворению всех аспектов сложных потребностей пожилых пациентов с СА, важно обеспечить комплексный пациент-ориентированный подход и разрабатывать политику, которая поможет обеспечить непрерывную помощь пациентам со СА и повысит их качество жизни, способность к самообслуживанию, улучшит прогноз.

На сегодняшний день ССА рассматривается как одна из наиболее вероятных моделей патологического старения, при котором наблюдается высокая вероятность развития неблагоприятных исходов, таких как утрата автономности и возникновение маломобильности. Вместе с тем приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о необходимости применения дифференцированного подхода к оценке этого синдрома. Кроме того, учитывая результаты рассмотренных исследований, можно сделать вывод, что риск при СА может зависеть от различных факторов. Подтверждением недостаточной изученности этого вопроса служит большой спектр возможных маркеров, исследование которых

все еще продолжается. Помимо этого, необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее оптимальных прогностических факторов риска развития осложнений, на основании которых можно будет разработать стандартизованные клинические рекомендации.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа состояла из 4 этапов, в рамках каждой части работы были сформированы отдельные группы пациентов пожилого и старческого возраста, в соответствии с дизайном каждого исследования:

1. Анализ частоты, гендерных и возрастных особенностей, клинических ассоциаций СА у лиц пожилого и старческого возраста проводилось в рамках когортного многоцентрового исследования в Российской Федерации (РФ); клинико-эпидемиологических показателей в РФ проводили по результатам многоцентрового когортного исследования ЭВКАЛИПТ, направленного на установление частоты вывlenia СА в РФ при участии лиц, проживающих в 11 регионах России. В субанализ было включено 2553 пациента.

2. Выделение клинических фенотипов СА с помощью кластерного анализа. Исследование клинических особенностей фенотипов СА, проведенное с использованием методов машинного обучения и процедуры агломеративной кластеризации (*англ. agglomerative clustering*) библиотеки *scikit-learn* (Python 3.9.12) с включением в общей сложности 3138 (2688 + 450) пациентов.

3. Оценка прогноза утраты автономности и риска смерти и разработка прогностического индекса СА проводилась в ретроспективном 3-летнем наблюдении (включено 5678 пациентов) и проспективном 3-летнем наблюдении (включено 3981 пациента).

4. Проспективное исследование эффективности комплексного подхода к ведению пациентов со СА на основе прогностического индекса при участии в общей сложности 156 пациентов.

Работа проведена на базе обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» (РГНКЦ) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России). Многоцентровое когортное исследование выполнялось совместно с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» (НИУ «ВШЭ»), г. Москва, Россия.

Блок, посвященный выделению клинических фенотипов СА, выполнен при участии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства России.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

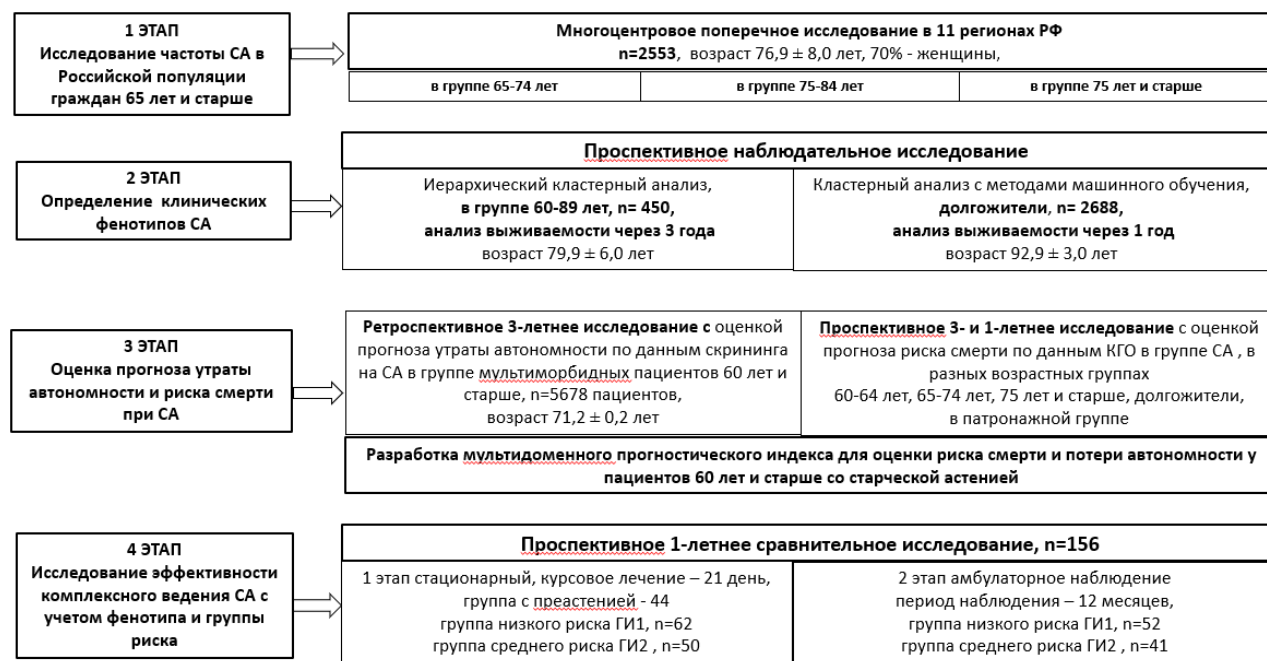


Рисунок 3. Дизайн исследования.

Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

2.1. Одномоментное многоцентровое когортное исследование по изучению частоты выявления, факторов риска и клинических характеристик синдрома старческой астении у лиц пожилого и старческого возраста

Изучение частоты, гендреных и возрастных особенностей, клинических ассоциаций СА у лиц пожилого и старческого возраста проводилось в рамках когортного многоцентрового исследования в Российской Федерации (РФ). В соответствии с протоколом исследования в изучаемую когорту включено 2553 амбулаторных пациента, набор которых осуществлялся в поликлинике. Средний возраст составил $76,9 \pm 8,0$ лет, 68,8% - женщины, анализ данных проводился в разных возрастных группах: 65–74 года, 75–84 года, ≥ 85 лет.

Данное исследование является субанализом исследования ЭВКАЛИПТ «Эпидемиологическое исследование распространённости гериатрических синдромов и возрастассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками», одномоментного поперечного когортного эпидемиологического исследования свободноживущей популяции в возрасте от 65 лет и старше, проживающей в 11 регионах Российской Федерации.

Набор пациентов проводили врачи-гериатры ЛПУ под руководством специалистов РГНКЦ. путем отбора из базы данных страховых медицинских организаций. далее при помощи генератора случайных чисел отобраны по 200 человек для проведения обследования, критерии включения являлись возраст 65 лет и старше и предоставление письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. В соответствии с протоколом исследования участников распределили на три возрастные подгруппы (65–74 года, 75–84 года и 85 лет и старше).

Исследование предусматривало заполнение врачом следующих модулей опросника: «Социально-экономический статус», «Трудовой анамнез», «Факторы

риска развития хронических неинфекционных заболеваний», «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», «Состояние полости рта», «Недержание мочи и кала», «Использование вспомогательных средств», «Результаты лабораторного обследования», а также применение ряда стандартизованных шкал КГО: скрининговой шкалы «Возраст не помеха», гериатрической шкалы депрессии GDS-15 (*англ.* Geriatric Depression Scale-15), шкалы базовой функциональной активности (индекса Бартел), шкалы инструментальной функциональной активности (индекса Лоутона), краткой шкалы оценки нутритивного статуса (*англ.* Mini-Nutritional Assessment, MNA), индекса коморбидности Чарлсона [13], визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома на момент осмотра и за предшествующие 7 дней. Методика проведения опроса описана в пункте 2.5 «Основные методы исследования». Отдельно проводили анализ индекса коморбидности Чарлсона с целью оценки мультиморбидности и выявления ассоциаций между мультиморбидностью и ССА.

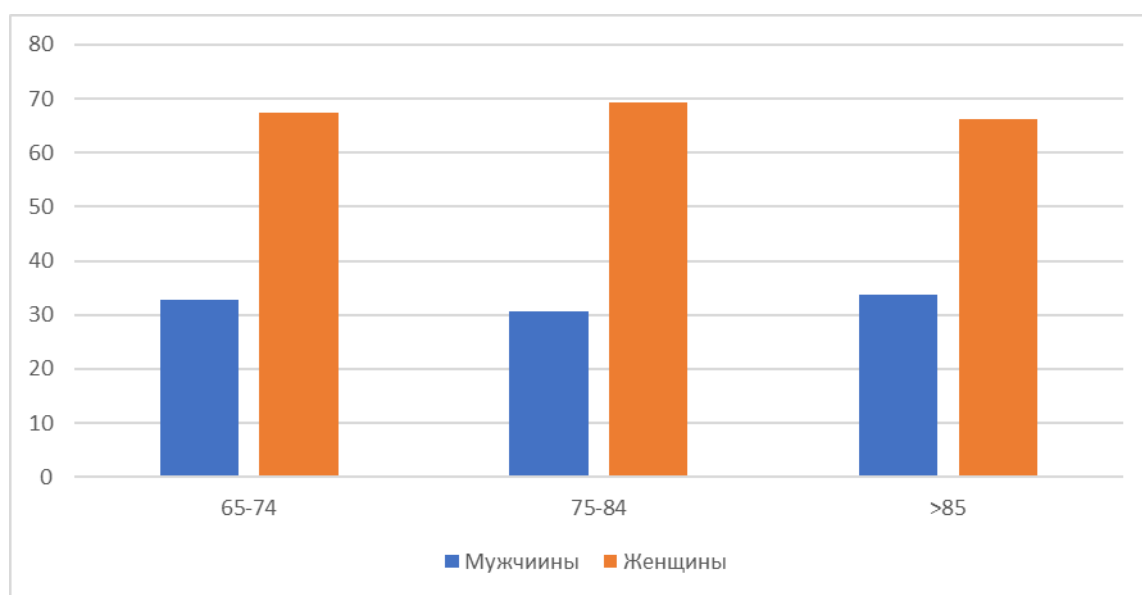


Рисунок 4. Распределение участников исследования по полу и возрасту ($n=2553$).

Для последующего субанализа отобрали 2553 пациента в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст $76,9 \pm 8$ лет), которых обследовали в амбулаторных

условиях (см. рис. 4 и табл. 6). Среди включенных в исследование пациентов доля мужчин составила 30% (766 человек), а доля женщин — 70% (1787 человек). Средний возраст пациентов, включенных в этап 1 исследования ЭВКАЛИПТ, составил 77 ± 8 лет; доля мужчин 32%.

Среди обследованных преобладали лица с избыточной массой тела (44%), а доля пациентов с ожирением и нормальной массой тела была практически одинаковой (26 и 29%), при этом у 1% участников был выявлен дефицит массы тела. Среди пациентов с ожирением значительно преобладали лица с первой степенью ожирения.

Таблица 6. Демографические, антропометрические и клинические характеристики амбулаторных пациентов, включенных в многоцентровое когортное исследование (n=2553)

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Возраст, годы (M±SD)	76,9±8,0	69,0±2,6	79,3±2,5	88,3±2,9	—
Мужской пол, %	32,2	32,7	30,6	33,8	0,409
Рост, м (M±SD)	1,63±0,09	1,65±0,08	1,63±0,09	1,61±0,09	< 0,001
Масса тела, кг (M±SD)	74,2±13,5	78,0±13,9	73,2±12,5	68,9±12,5	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	27,9±4,7	28,8±4,9	27,7±4,5	26,6±4,2	< 0,001
Масса тела, %	1,0	0,7	0,8	2,0	0,027
Дефицит	26,4	21,8	27,7	33,0	< 0,001
Норма	43,5	42,5	43,0	46,1	0,373

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Избыток Ожирение	29,1	35,0	28,5	18,9	< 0,001
Степень ожирения,% (n=724)					
I	74,3	68,9	79,1	81,6	0,003
II	22,0	25,9	17,8	18,4	0,037
III	3,7	5,2	3,1	0	0,038
Систолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	136,5±15,6	136,6±16,2	136,4±15,3	136,4±14,9	0,900
Систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст.,%	39,0	38,5	39,8	38,5	0,807
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	80,7±9,2	81,8±9,3	80,2±8,9	79,3±9,2	< 0,001
Диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., %	18,5	21,3	17,0	15,8	0,010
Пульсовое АД, мм рт. ст. (M±SD)	55,8±12,1	54,8±11,9	56,2±12,0	57,1±12,4	< 0,001
ЧСС, уд/мин (M±SD)	72,4±7,9	72,2±8,0	72,6±7,8	72,4±7,8	0,426
ЧСС > 80 уд/мин,%	11,7	11,1	12,0	12,3	0,729

Сокращения: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение

Всем пациентам провели КГО, методика выполнения которой описана в пункте 2.6 «Основные методы исследования».

2.2. Определение фенотипов старческой астении

Выделение клинических фенотипов старческой астении с помощью кластерного анализа проводилось в двух возрастных группах: первично проведена кластеризация по 102 клиническим и лабораторным параметрам у 450 пациентов с СА в возрасте 60–89 лет, которые наблюдались амбулаторно в клинικο-диагностическом отделении ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Далее кластерный анализ по 219 клиническим и лабораторным параметрам проведен в группе долгожителей включал 2688 лиц в возрасте 90 лет и старше, проживающих в Центральном Федеральном округе РФ. Набор долгожителей осуществлялся с 2019 по 2023 годы силами социальных и гериатрических служб Москвы и Московской области. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании, сбор образцов крови и другого биоматериала, а также на два посещения врача на дому. Был проведен анализ демографических данных, результатов КГО и лабораторно-инструментальных исследований, а также выполнена оценка наличия сопутствующих ХНИЗ и факторов риска их развития. КГО включала обследование на наличие гериатрических синдромов согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ. Для статистической обработки и кластеризации были отобраны пациенты, у которых были получены данные о наличии или отсутствии хронических заболеваний, в том числе ССЗ, СД, ХОБЛ, онкологических заболеваний, полипрагмазии, а также зарегистрированы следующие показатели: ИМТ, результат динамометрии справа, результаты оценки по шкалам/опросникам MMSE, FAB, SPPB, GDS-5, IADL и ADL.

На первом этапе был применен метод моделирования с помощью кластерного анализа клинических и лабораторных показателей исследования для определения однородных групп пациентов. Этот метод является наиболее объективным и позволяет избежать систематических субъективных ошибок при клиническом фенотипировании. Для построения наиболее функциональной модели были рассмотрены различные варианты методик кластерного анализа и отобраны разные модели.

Для выявления фенотипов старческой астении по данным пациентов с СА в качестве переменных использовали возраст на начало исследования, хронические заболевания, число получаемых лекарственных препаратов, результаты КГО и динамометрии, ИМТ, место проживания и уровень мобильности. Количественные переменные были подвергнуты z-преобразованию, а бинарные вошли в анализ как «0» и «1». В качестве способа объединения кластеров использовали метод Варда, а в качестве мер расстояния — евклидово расстояние, манхэттенское расстояние и квадрат евклидова расстояния. Переменные, различающиеся между кластерами, выявляли с помощью критерия Стьюдента — Уэлша для количественных переменных и критерия хи-квадрат для бинарных переменных. Кроме того, выявляли различия между кластерами по показателям выживаемости за один год наблюдений.

Следующим этапом работы было проведение анализа данных при помощи иерархической агломеративной кластеризации. Иерархия кластеров представлена в виде дерева, или дендрограммы. В этом исследовании проведена восходящая (агломеративная) кластеризация.

Для проведения процедуры кластеризации использовали алгоритм *agglomerative clustering* библиотеки *scikit-learn* (Python 3.9.12) [310]. Первый шаг кластеризации был основан на всех указанных выше параметрах. Далее больший из двух полученных кластеров дополнительно разделяли на четыре с учетом наличия заболеваний: ССЗ, СД, ХОБЛ, онкологических заболеваний, деменции (менее 20 баллов по шкале MMSE, что соответствует умеренной и выраженной деменции), старческой астении (менее 8 баллов по шкале SPPB). Сравнение

полученных кластеров проводили с использованием критериев Крускала и Манна — Уитни для непрерывных переменных и критериев хи-квадрат и Фишера для категориальных переменных. Множественное тестирование учитывали путем введения поправки Бонферрони (все значения p в тексте статьи приведены с поправкой). Порог значимости был установлен на уровне 0,05.

В анализ выживаемости, проведенный с помощью библиотеки `scikit-survival` 0.20.0 для языка программирования Python 3.9.12, было включено 926 человек, по которым имелись данные об исходах через один год. Сравнение построенных кривых Каплана — Мейера выполняли с помощью функции `sksurv.compare.compare_survival`. Экспериментальные кривые были аппроксимированы экспонентами следующего вида: $y = a \cdot e^{(1) b \cdot x}$. Для аппроксимации использовали функцию `polyfit` библиотеки `numpy`. Полученные экспоненты были экстраполированы на 5650 дней. По результатам экстраполяции была получена информация о медианной выживаемости представителей каждого фенотипа.

2.3. Исследование прогностических факторов неблагоприятного исхода у пациентов пожилого и старческого возраста

В настоящей работе объектом исследования является репрезентативная выборка амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше, набор которых проводили в общетерапевтической практике независимо от повода обращения. Критериями включения были: возраст 60 лет и старше, наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Настоящее исследование состояло из ретроспективной и проспективной частей. Кроме того, на основе показателей основной когорты исследования был разработан

прогностический индекс, который затем валидировали с участием независимой когорты пациентов с СА. Определение прогностических факторов риска смерти и утраты автономности проводили в несколько этапов.

Первая часть включала анализ прогностических факторов утраты автономности на основании скрининга старческой астении. Анализ проводили путем оценки данных 5678 пациентов, включенных в ретроспективное исследование по обращениям в период с 15.01.2015 г. по 21.01.2018 г. в амбулаторно-поликлиническое учреждение г. Москвы (Консультативно-диагностический центр № 5). Группа обследуемых была набрана по обращаемости за медицинской помощью, т. е. в исследование последовательно включали подходящих по возрасту пациентов, которые обращались в поликлинику. Критериями включения в исследование были: возраст 60 лет и старше, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: наличие острых заболеваний или обострения хронических заболеваний на момент проведения исследования, деменции тяжелой степени с психо-поведенческими симптомами, онкологических заболеваний на терминальной стадии, тяжелых сенсорных нарушений (глухота и слепота), препятствующих участию в исследовании. Всего за период проведения исследования было зарегистрировано 5678 пациентов, прошедших скрининг с применением шкалы «Возраст не помеха» с определением наличия хронических возраст-ассоциированных заболеваний и СА. Вывод о наличии у обследуемых ХНИЗ делали на основании представленной ими медицинской документации (амбулаторных карт, выписных эпикризов и протоколов лабораторно-инструментального обследования). Набор участников исследования осуществляли врачи-гериатры ЛПУ под руководством специалистов из РГНКЦ с внесением всех данных в электронную базу данных. Через 3 года оценивали утрату автономности и снижение функционального статуса путем определения индекса Бартел (менее 60 баллов). Выраженная зависимость от помощи окружающих в повседневной жизни или утрата автономности была зарегистрирована у 1332 (23,5%) пациентов, которые

перешли в патронажную группу маломобильных пациентов с последующим домашним наблюдением. При этом 4346 (76,5%) пациентов оставались под наблюдением без утраты автономности (см. рис. 5). Средний возраст участников составил $71,0 \pm 0,1$ года; 72,4% участников были женского пола. Среди пациентов с сопутствующими заболеваниями самым распространенным была АГ (99,2%). Группа с утратой автономности включала больше пожилых пациентов, более низкую долю женщин, более высокий процент курильщиков и характеризовалась более значительным общим числом заболеваний с более высокой распространенностью ИМ и ХОБЛ.

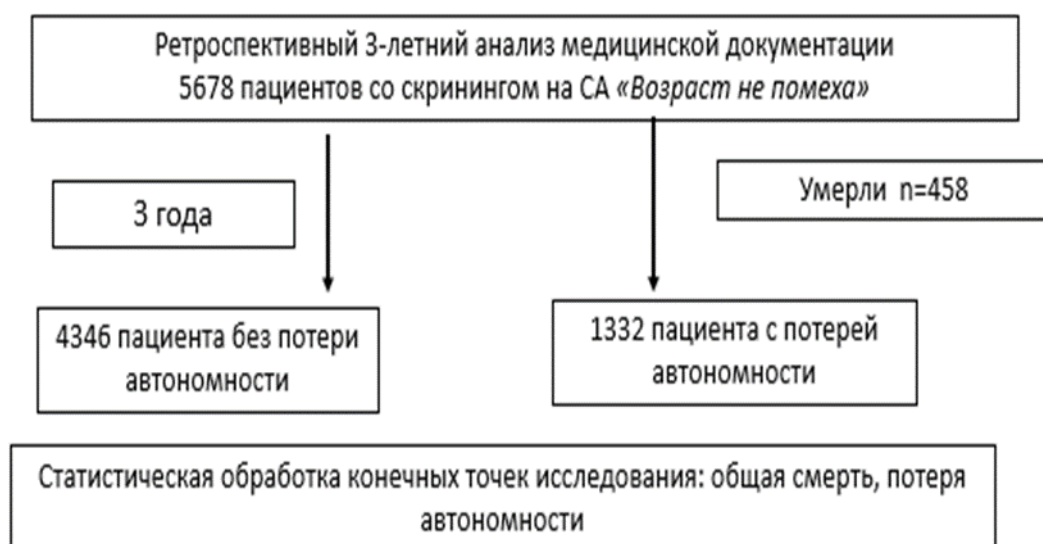


Рисунок 5. Дизайн ретроспективного 3-летнего исследования факторов риска смерти и утраты автономности.

Вторая часть. Оценка прогноза утраты автономности и риска смерти на основании результатов КГО у multimorbидных пациентов пожилого и старческого возраста проводился в проспективном 3-летнем исследовании) в период с 15.01.2017 г. по 15.06.2020 г. Для проведения этого анализа использовали данные, полученные у пациентов в возрасте 60 лет и старше, обратившихся (независимо от повода обращения в одно из четырех амбулаторно-поликлинических учреждений Юго-Западного, Центрального и Восточного административных округов г. Москвы (Городская поликлиника № 74, Городская

поликлиника № 68, Городская поликлиника № 175 и Российский геронтологический центр). Всего за период исследования было зарегистрировано 3981 амбулаторных пациента, которым была проведена КГО.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 65 лет и старше;
- предоставление добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие острых заболеваний или обострение хронических заболеваний на момент проведения исследования;
- наличие онкологических заболеваний на терминальной стадии;

Всего за период проведения исследования было зарегистрировано: а) в возрастных группах: 60–64 года, 65–74 года, старше 75 лет (1351 пациента, 3-летнее наблюдение); б) у пациентов с СА в возрасте 60 лет и старше (538 пациентов, 3-летнее наблюдение); в) в **патронажной** группе маломобильных пациентов, (450 пациентов, 1-летнее наблюдение); г) в группе долгожителей в возрасте 90 лет и старше (1642 пациента, 1-летнее наблюдение). Методика проведения КГО описана в пункте 2.6 «Основные методы исследования». Исследование включало анализ прогностических факторов выживаемости и риск смерти с оценкой конечных исходов через 12 и 36 месяцев при очном визите, либо посредством анализа амбулаторных/стационарных карт пациентов (при наличии таковых на дату визита). При невозможности проведения очного визита его заменяли телефонным контактом. Последний включал информацию о состоянии здоровья участника, информация о перенесенных заболеваниях, либо данные о смерти, включающие дату и причину смерти. Информация была доступна по 3922 участникам, для которых позже проводились построение и анализ кривых выживаемости. За время наблюдения 59 пациентов выбыло из исследования, 716 участников исследования умерли. В качестве конечного события рассматривали смертельный исход на основании медицинской документации и опроса родственников.

Патронажная группа маломобильных пациентов включала 450 пациентов в возрасте 60 лет и старше, находившихся под наблюдением патронажных врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с марта 2020 г. по март 2021 г. В группе патронажных пациентов проведен анализ данных о неблагоприятных исходах в течение года за период с марта 2020 г. по апрель 2021 г. Все участники исследования были опрошены по стандартному опроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик.

Оценка прогноза в группе долгожителей в возрасте 90 лет и старше включала в общей сложности 1642 пациента, процедура набора участников, критерии включения и исключения описаны в пункте 2.2 «Определение фенотипов старческой астении».

В заключении 3 этапа проводилась разработка прогностического индекса СА на основании установленных прогностических факторов утраты автономности и риска смерти у пациентов пожилого возраста с СА.

2.4. Проспективное однолетнее исследование по изучению эффективности комплексного ведения синдрома старческой астении

Проспективное исследование эффективности комплексного подхода к ведению пациентов со СА на основе прогностического индекса разработано в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Набор пациентов в исследование проводился на базе ГБУ г. Москвы пансионата «Никольский парк». План ведения включает комплекс мультидисциплинарных вмешательств, направленных на оптимизацию функциональных возможностей пациента. *Критерии включения:*

мужчины и женщины в возрасте старше 60 лет, наличие синдрома СА или преастении, подписание информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии не включения:* наличие тяжелых сенсорных и когнитивных дефицитов, препятствующих проведению занятий ЛФК и когнитивного тренинга, различных заболеваний на терминальной стадии, требующих паллиативного лечения, острых хронических заболеваний или их обострения в течение 2 недель до включения в исследование.

В целях проведения исследования на основе прогностического индекса пациентов распределили в три группы в соответствии с показателями ГИ: с высоким гериатрическим индексом (ГИ1) (n=62; 39%), со средним гериатрическим индексом (ГИ2) (n=50; 32%) и группа пациентов с преастенией (n=44; 29%). По результатам, полученным в ходе КГО, разрабатывался индивидуальный план ведения пациента с учетом особенностей по каждому оцениваемому домену, который включал следующие основные элементы: усиление двигательной активности (прогулки в парке, зарядка и др.), занятия ЛФК (интенсивность упражнений соответствовала 13–14 баллам по шкале Борга), адаптацию к использованию вспомогательных средств (при необходимости), рекомендации по питанию в соответствии с общепринятой системой лечебных столов, учитывающих основные и сопутствующие заболевания, занятия с психологом (тестирование и консультирование, групповые тренинги), когнитивный тренинг (нейропсихологическое обследование, групповые тренинги), коррекцию лекарственной терапии, индивидуальные и общие мероприятия по рациональному питанию, по профилактике падений, консультация психотерапевта для проведения немедикаментозного лечения тревоги и депрессии (легкой степени), контроль пищевого поведения и мотивация пациента для продолжения профилактических мероприятий, коррекция анемии и восполнение дефицита железа, витамина D, витамина B12, фолиевой кислоты.

Длительность активного вмешательства составила 21 день; КГО проводили до и после завершения стационарной программы. Далее пациенты продолжили наблюдение амбулаторно в течение года, посредством телефонных контактов

проводилась оценка приверженности рекомендациям через 3 и 6 месяцев. За время наблюдения 19 пациентов выбыли из исследования, полная информация была доступна по 93 участникам, контроль эффективности программы проводили через 12 месяцев при очном визите с выполнением КГО.. Методология исследования представлена на рисунке 6.

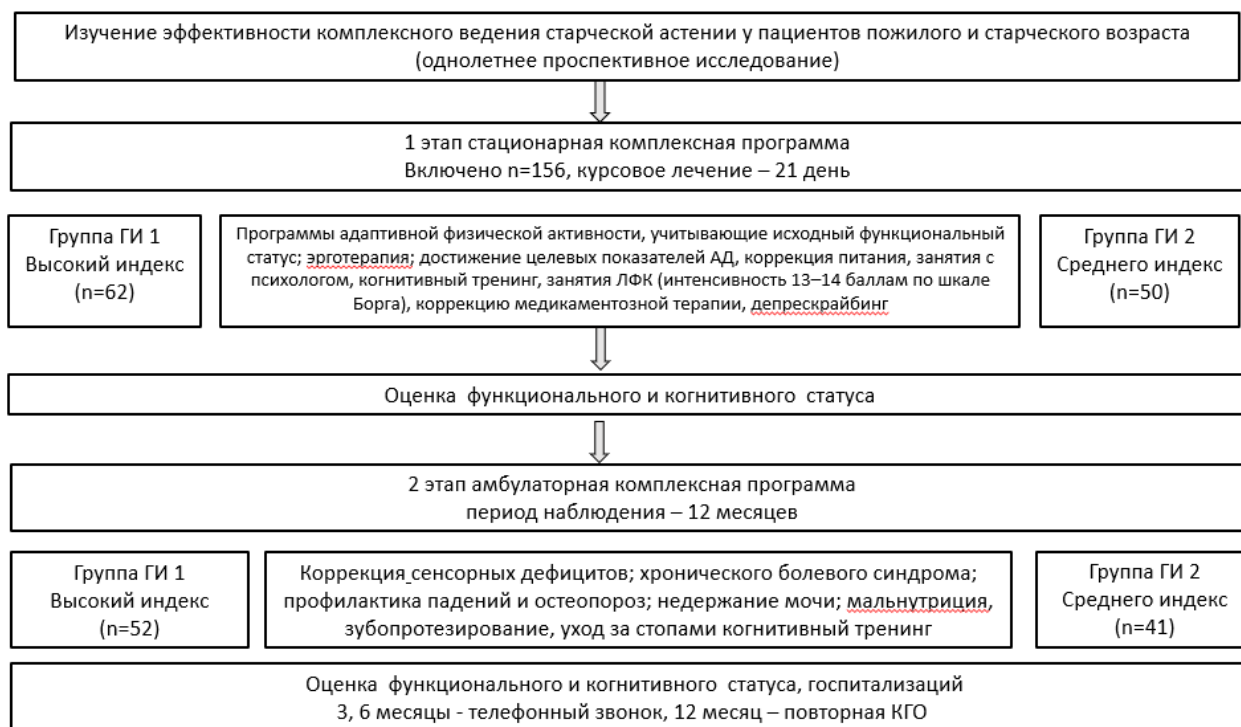


Рисунок 6. Дизайн 4 этапа исследования.

2.5. Общеклинические методы исследования

Осуществляли сбор жалоб и анамнеза, общетерапевтическое исследование и КГО в соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астения» 2020 года, включающая диагностику СА [13].

Участникам исследования было предложено прохождение скринингового тестирования «Возраст не помеха» с целью выявления ССА и других

гериатрических синдромов (ГС). Опросник включал семь вопросов с возможными вариантами ответов «да» или «нет» и получил название «Возраст не помеха».

Вопросы, входящие в состав опросника, относятся к трем разделам (физическому, функциональному и психическому) и касаются таких проблем, как снижение массы тела, ограничения в повседневной жизни в связи со снижением зрения и (или) слуха, травматичные падения, симптомы депрессии и когнитивных расстройств, недержание мочи и трудности при передвижении. Вопрос из социального раздела не был включен в опросник, так как дизайн исследования предусматривал участие пациентов, самостоятельно обращающихся в амбулаторно-поликлинические учреждения и потенциально имеющих достаточно высокий уровень функциональной активности и независимости от помощи окружающих. За каждый положительный ответ на вопрос опросника начисляется 1 балл. Таким образом, максимальный результат составляет 7 баллов, а минимальный — 0 баллов.

Комплексная гериатрическая оценка. При включении в исследование у всех пациентов выполняли КГО с анализом доменов физического здоровья, функционального, нервно-психического и социального статусов. У всех пациентов учитывали наличие ХНИЗ и соответствующих факторов риска, медикаментозный анамнез, исследовали антропометрические показатели (рост, массу тела), производили контроль систолического и диастолического АД, выявляли сенсорные дефициты (состояние зрения и слуха), наличие болевых синдромов, мальнутриции и недержания мочи. О наличии у обследуемых ХНИЗ судили на основании представленной ими медицинской документации (амбулаторных карт, выписных эпикризов, протоколов лабораторно-инструментального обследования), а также по результатам опроса. Указанием на наличие заболевания считали положительный ответ на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т. д.?». В исследовании имеются сведения о следующих ХНИЗ: ССЗ, СД, заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и мочевыводящих путей, опорно-двигательного аппарата, нервной системы и предстательной железы

у мужчин, эндокринные и гинекологические заболевания у женщин, варикозная болезнь нижних конечностей, злокачественные новообразования в настоящее время и в анамнезе. В структуре ССЗ выделяли следующие нозологические единицы: ИБС и ее клинические формы (стабильная стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий), АГ, ХСН, ишемический инсульт в анамнезе. Кроме того, учитывали количество постоянно получаемых лекарственных препаратов и рассчитывали показатель мультиморбидности. Мультиморбидность определяли как наличие двух и более заболеваний, не связанных между собой общими патогенетическими механизмами.

Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин [4]. Индекс массы тела вычисляли по формуле: масса тела (кг) / [рост (м)]². Массу тела считали нормальной при ИМТ 18,5–24,9 кг/м² и избыточной при ИМТ 25,0–29,9 кг/м². *Ожирение* диагностировали при ИМТ 30,0 кг/м² и более.. *Динамометрию (измерение силы сжатия кисти)* производили ручным динамометром с точностью до 0,5 кг в положении стоя со сгибанием руки под углом 90 градусов к телу. Выполняли две попытки: сначала левой рукой, затем правой. Для анализа использовали лучший результат из двух попыток

Функциональный статус определяли путем оценки индексов Бартел и Лоутона, дополнительно выполняли кистевую динамометрию с оценкой мышечной силы.

Базовую функциональную активность (индекс Бартел) оценивали с применением стандартной методики [257]. 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 баллов — пациент нуждается в помощи, полностью зависим от помощи окружающих; 5, 10 или 15 баллов (в зависимости от вопроса) — пациент не нуждается в помощи или нуждается в ней частично), полученные баллы суммировали. Максимально

возможный результат — 100 баллов (зависимость от посторонней помощи отсутствует), минимально возможный результат — 0 баллов. При сумме 99 баллов и ниже регистрировали зависимость от помощи окружающих в повседневной жизни (91–99 баллов — легкая зависимость; 61–90 баллов — умеренная зависимость; 21–60 баллов — выраженная зависимость; 0–20 баллов — полная зависимость).

Инструментальную функциональную активность (индекс Лоутона) оценивали по шкале IADL [236]. Общий результат может варьировать от 0 баллов (зависимость от посторонней помощи, значительная потребность в посторонней помощи в быденной жизни) до 8 баллов (независимость пациента от посторонней помощи). В главе 3.4 использовалась шкала инструментальной повседневной активности [16], соответствующий опросник включает 9 вопросов, касающихся возможности самостоятельно пользоваться телефоном, принимать лекарственные препараты, распоряжаться финансами, готовить еду, ходить в магазин за продуктами, выполнять работу по дому, стирать белье, добираться до мест, расположенных вне привычных дистанций ходьбы. За ответ на каждый вопрос начисляли баллы (1 балл — пациент не способен выполнять данное действие; 2 балла — пациент способен выполнять данное действие с посторонней помощью; 3 балла — пациент способен самостоятельно выполнять данное действие), полученные баллы суммировали. Максимально возможный результат — 27 баллов (снижения инструментальной активности не наблюдается), минимально возможный результат — 9 баллов. При сумме менее 27 баллов регистрировали снижение инструментальной активности.

Скорость ходьбы оценивали в соответствии с методикой [211] и выражали в метрах в секунду (м/с). Предварительно на полу отмечали расстояние в 10 м с отрезками по 2 м от начала и конца дистанции. Обследуемому предлагали пройти все 10 м в комфортном для него темпе. Отсчет времени начинали при пересечении первой 2-метровой отметки и заканчивали при пересечении второй 2-метровой отметки. Таким образом фиксировали время, за которое человек проходит 6 м (2 м в начале и конце пути не учитывали в связи с ускорением и замедлением темпа

ходьбы). Для определения скорости ходьбы делили длину дистанции (6 м) на время (в секундах), за которое обследуемый прошел 6 м. *Тест «Встань и иди»* проводили согласно методике [319].

Способность поддерживать равновесие оценивали с применением методики [19], для чего обследуемому предлагали в положении стоя опереться на одну ногу при разведенных в сторону руках и отведенной противоположной ноге и так простоять некоторое время. Тестирование проводили поочередно на правой и левой ноге.

Для оценки *качества (полноценности) питания* использовали краткую шкалу оценки питания MNA (*англ.* Mini-Nutritional Assessment) [376].

Оценка нервно-психического статуса включала выполнение батареи нейропсихологических тестов с помощью шкалы краткой оценки психического состояния MMSE (*англ.* Mini-Mental State Examination) и теста рисования часов с выделением группы пациентов с деменцией (оценка по MMSE 24 балла и менее).

Кроме того, *когнитивную функцию* оценивали при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (*англ.* Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [294].

Дополнительно оценивали *выраженность эмоциональных нарушений* (по гериатрической шкале депрессии GDS-15) с выявлением лиц с *вероятной депрессией* [350].

При *оценке социального статуса* учитывали наличие группы инвалидности, условия проживания и оказание помощи социальным работником.

2.6. Инструментальные и лабораторные методы исследования

Всем пациентам, прошедшим КГО, было проведено стандартное лабораторное обследование на базе биохимической лаборатории ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Взятие и обработка образцов крови. Взятие образцов крови осуществляли вакуум-контейнером из локтевой вены натошак в утренние часы, через 10–12 ч после последнего приема пищи. Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 15 мин при 4 °С, 2500 об/мин. Лабораторные исследования проводили в тот же день, в течение 1–2 ч после взятия крови. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI (*англ.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [359]. В качестве фактора риска развития ХНИЗ рассматривали значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Лабораторные исследования включали определение гематологических (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов) и биохимических (общий белок, альбумин, глюкоза, аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспаратаминотрансфераза [АСТ], щелочная фосфатаза [ЩФ], мочевиная кислота, билирубин прямой и общий, креатинин, общий холестерин [ОХС], липопротеиды высокой [ЛПВП] и низкой [ЛПНП] плотности, триглицериды) лабораторных показателей.

У участников исследования из группы **долгожителей** проводили взятие образцов крови для оценки показателей липидограммы, показателей углеводного обмена, гормональных факторов и длины теломер. Определяли следующие биохимические показатели: ОХС, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП (энзиматический метод), глюкоза (фотометрический метод), альбумин, общий белок (биуретовый метод), гликированный гемоглобин (капиллярный электрофорез), аполипопротеин А (апоА), аполипопротеин В (апоВ; иммунотурбодиметрический метод). Оценивали гормональные показатели: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный Т3, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), кортизол, тестостерон, эстрадиол, 25-ОН витамин D, адипонектин, лептин, инсулин (хемилюминесцентный анализ). Анализ длины теломер

проводили на геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Оценивали количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводили ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально длине теломер.

2.7. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Соответствие вида распределения количественных переменных нормальному (гауссову) распределению анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова. При нормальном распределении данных результаты представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального — как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Качественные порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%). Для межгрупповых сравнений использовали критерии Краскела — Уоллиса и χ^2 Пирсона. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

Для выявления фенотипов старческой астении в базе пациентов использовали кластерный анализ. В качестве переменных применяли клинические и лабораторные параметры КГО (102 параметра у пациентов 60–89 лет и 219 параметров у пациентов старше 90 лет). Перед проведением кластерного анализа признаки стандартизировали (вычитали среднее и делили на стандартное отклонение для количественных переменных, заменяли на z -score для бинарных).

В анализ включали основные ХНИЗ и данные КГО. Для объединения кластеров применяли метод Варда, а в качестве мер расстояния — евклидово расстояние, манхэттенское расстояние и квадрат евклидова расстояния. Переменные, различающиеся между кластерами, выявляли с помощью критерия Стьюдента — Уэлша (количественные переменные) и критерия хи-квадрат (бинарные переменные). Кроме того, выявляли различия между кластерами по показателям выживаемости за один год наблюдений.

При использовании всех трех мер расстояния наилучшим образом выделялись два кластера, при этом их размеры были сходны при квадрате евклидова расстояния (201 и 249) и манхэттенском расстоянии (202 и 248), но различались при евклидовом расстоянии (67 и 383). Во всех случаях кластеры значимо различались по показателю выживаемости за один год, при этом наиболее выраженные различия были выявлены в отношении кластеров, выделяемых при использовании евклидова расстояния (35,8% и 7,8%; 15,9% и 6,5% при использовании манхэттенского расстояния; 21,3% и 4,1% — квадрата евклидова расстояния).

Кроме того, для работы над фенотипами старения представлен мультиклассовый классификатор, созданный с помощью метода опорных векторов на базе библиотеки `scikit-learn` [310]. Для создания модели исходная кластеризованная выборка была разделена на обучающую (80% участников) и тестовую (20% участников). В качестве прогностических факторов использовали данные о наличии или отсутствии ССЗ, СД, ХОБЛ, онкологических заболеваний в настоящее время, полипрагмазии, а также следующие показатели: ИМТ, значение динамометрии справа, результаты тестирования с помощью шкал/опросников MMSE, FAB, SPPB, IADL, GDS-5 и индекс Бартел. Для оценки качества классификатора по каждому классу была построена ROC-кривая по принципу «один против остальных», а также рассчитана площадь под кривой.

Валидация калькулятора фенотипов старения. В качестве валидационной выборки использовали данные 96 долгожителей, набор которых проводили в 2023 г. по описанному выше протоколу. Результаты оценки по гериатрическим

шкалам и данные о наличии у участников возраст-ассоциированных заболеваний были переданы на вход калькулятора фенотипов старения. В качестве «решения» калькулятора для каждого участника был выбран кластер, вероятность попадания в который по результатам работы модели была наибольшей. Параллельно амбулаторные карты тех же 96 долгожителей были переданы врачам-гериатрам амбулаторного и стационарного отделений РГНКЦ, которые выносили решение о наличии у участника определенного фенотипа старения на основании предложенных критериев. Затем врачебные заключения сравнивали с результатами работы модели по доле полных совпадений. Для результатов на валидационной выборке были также построены ROC-кривые по принципу «один против остальных».

Сравнение полученных кластеров проводили с использованием тестов Крускала и Манна — Уитни для непрерывных величин и критериев хи-квадрат и Фишера для категориальных. Множественное тестирование учитывали путем введения поправки Бонферрони (все значения p в тексте статьи приведены с поправкой). Порог значимости установлен на уровне 0,05.

Статистические расчеты этапов 3 и 4 выполнены с использованием программы Statistica 10 (StatSoftInc., США). Количественные переменные представлены как средние и их стандартные отклонения, качественные — как абсолютные частоты и проценты. Для межгрупповых сравнений использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна — Уитни (для количественных переменных) и критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера (для качественных переменных). Влияние отдельных факторов на риск смерти оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Данные по выживаемости представлены в виде кривых Каплана-Мейера, межгрупповые сравнения кривых выживаемости проводили с помощью лог-рангового критерия. Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова. Взаимосвязи между количественными переменными анализировали при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки диагностической значимости количественных

признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности его наступления, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли анализ ROC-кривых. Качество прогностической модели оценивали с помощью значений площади (AUC) под ROC-кривой со стандартной ошибкой, 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и уровнем статистической значимости.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Старческая астения, частота выявления, гендерные и возрастные особенности

На данном этапе исследования было включено всего 2553 пациента (32,2% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст $76,9 \pm 8$ лет) (см. табл. 6).

Почти половина (49%) обследованных оказались вдовыми, более половины (55%) не состояли в браке (см. табл. 7). Две трети пациентов проживали в семье, треть пациентов жили самостоятельно. Каждый десятый пожилой продолжал работать. Большинство (71%) участников считали свои материальные возможности средними, каждый четвертый — низкими. Основная часть (60%) пациентов имела среднее профессиональное образование, 31% — высшее образование, и 9% пациентов получили общее образование.

Информация о наличии ХНИЗ была получена у 2544 (99,6%) из 2553 обследуемых. Наиболее распространенными ХНИЗ у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше были: АГ (88%), катаракта (58%), стабильная стенокардия (55%), ХСН (55%), остеоартрит (55%) и заболевания предстательной железы у мужчин (51%).

Реже встречались болезнь Альцгеймера (0,7%), туберкулез любого органа в анамнезе (1,6%), хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадии (1,9%), активное злокачественное новообразование (2,4%), болезнь или синдром Паркинсона (3,1%) и подагра (3,4%) (см. табл. 8).

Таблица 7. Социально-экономические характеристики амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (n=2553)

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Семейное положение, %					
Женат/замужем	43,2	58,9	38,6	20,1	<0,001
Вдовы	49,1	30,8	54,8	75,3	<0,001
В разводе	4,9	6,4	4,2	3,3	0,012
Холост/не замужем	1,9	2,8	1,3	1,1	0,014
Брак без регистрации	0,9	1,1	1,1	0,2	0,131
Одиноким (не имеющие партнера), %	55,9	40,0	60,3	79,7	<0,001
Наличие детей, %	93,7	93,5	94,2	93,1	0,683
Количество детей					
Me (25%; 75%)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,026
M±SD	1,87±0,91	1,91±0,89	1,82±0,89	1,87±0,97	
Тип проживания, %					
Одинокое	32,3	23,9	36,8	41,4	<0,001
В семье	67,6	76,1	63,1	58,4	<0,001
Интернат/дом престарелых	0,1	0	0,1	0,2	0,427
Количество проживающих в семье					
Me (25%; 75%)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,001
M±SD	2,73±1,16	2,71±1,24	2,67±1,03	2,89±1,17	
Образование, %					

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Нет официального образования	2,0	2,0	1,6	2,8	0,321
Начальное/неполное начальное	6,6	2,3	6,2	15,7	<0,001
Среднее/неполное среднее	21,8	18,3	22,8	26,7	<0,001
Среднеспециальное	38,4	41,7	37,4	33,7	0,006
Высшее/неполное высшее	27,7	32,0	28,2	18,4	<0,001
Высшее + ученая степень	3,6	3,8	3,8	2,8	0,532
Инвалидность, %	45,6	36,2	50,3	55,7	<0,001
Группа инвалидности, % (n=1150)					
1	10,3	9,9	10,3	10,9	0,912
2	67,0	62,1	68,2	71,5	0,028–0,004
3	22,6	27,9	21,5	17,5	
Продолжают работать, %	9,5	18,3	3,9	1,8	<0,001
Материальные возможности, %					
Низкие	25,3	24,4	24,8	28,0	0,251
Средние	71,0	71,3	71,6	69,0	0,535
Высокие	3,7	4,3	3,6	2,9	0,371

Сокращения: Me — медиана; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

С повышением возраста отмечено увеличение распространенности ряда ХНИЗ: АГ, стабильной стенокардии, ИМ в анамнезе, ХСН, фибрилляции предсердий, атеросклероза периферических артерий, анемии, хронической болезни почек, ХОБЛ, язвенной болезни, остеоартрита, остеопороза, деменции, катаракты,

глаукомы, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний предстательной железы у мужчин (см. табл. 8), а также снижение распространенности реваскуляризации миокарда в анамнезе и СД 2-го типа. Не отмечено увеличение частоты для острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, онкологии, тромбозов в анамнезе. Что касается болезни или синдрома Паркинсона, была выявлена тенденция к повышению распространенности с возрастом, а эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов — тенденция к снижению. Распространенность болезни Альцгеймера в целом оказалась довольно низкой и с увеличением возраста не менялась, что, скорее всего, связано с гиподиагностикой данного заболевания.

Таблица 8. Распространенность ХНИЗ у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (n=2544)

Показатель	Все пациенты (n=2544)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1070)	75–84 года (n=928)	≥ 85 лет (n=546)	
Артериальная гипертензия, %	88,4	86,1	90,2	89,9	0,007
Стабильная стенокардия, %	54,9	43,7	60,5	67,4	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	10,5	8,7	10,7	13,6	0,010
Реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство) в анамнезе, %	4,0	5,3	3,3	2,7	0,018
Хроническая сердечная недостаточность, %	54,9	43,5	58,6	70,9	<0,001
Фибрилляция предсердий, %	11,7	9,3	12,5	14,8	0,003
Аортальный стеноз, %	4,3	3,6	5,9	3,1	0,010
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, %	12,5	11,8	13,3	12,6	0,615

Показатель	Все пациенты (n=2544)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1070)	75–84 года (n=928)	≥ 85 лет (n=546)	
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, %	17,0	14,6	18,3	19,6	0,017
Атеросклероз артерий нижних конечностей, %	10,1	7,3	10,7	14,8	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа, %	21,6	26,3	19,7	15,7	<0,001
Хроническая анемия, %	18,7	15,0	17,1	28,5	<0,001
Хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадии, %	1,9	0,7	2,4	3,5	<0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	7,8	6,6	7,3	11,2	0,004
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, %	11,5	11,0	9,5	15,9	0,001
Злокачественные новообразования в анамнезе, %	8,3	8,4	8,4	7,7	0,865
Активное злокачественное новообразование, %	2,4	2,2	3,1	1,8	0,218
Венозные тромбозы в анамнезе, %	6,1	6,2	5,8	6,2	0,931
Туберкулез любого органа в анамнезе, %	1,6	1,7	1,4	1,6	0,869
Остеоартрит, %	54,9	48,6	60,0	58,4	<0,001
Эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, %	2,8	3,6	2,4	1,8	0,070
Ревматоидный артрит, %	6,7	7,9	6,3	5,3	0,120
Остеопороз, %	12,1	9,1	12,8	16,7	<0,001
Подагра, %	3,4	3,2	3,2	4,0	0,637
Болезнь Альцгеймера, %	0,7	0,5	0,8	0,9	0,533

Показатель	Все пациенты (n=2544)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1070)	75–84 года (n=928)	≥ 85 лет (n=546)	
Болезнь или синдром Паркинсона,%	3,1	2,1	3,8	3,7	0,073
Деменция,%	6,1	1,3	7,9	12,6	<0,001
Заболевания печени,%	14,0	14,5	14,9	11,4	0,136
Заболевания предстательной железы у мужчин,% (n=822)	50,8	40,9	55,7	62,1	<0,001
Возрастная макулярная дегенерация,%	11,8	6,8	13,5	18,8	<0,001
Катаракта,%	57,7	40,2	68,7	73,5	<0,001
Глаукома,%	10,7	6,1	13,0	15,8	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона Me (25%; 75%) M±SD	4 (3; 6)	3 (2; 4)	4 (4; 6)	6 (5; 7)	<0,001

Сокращения: Me — медиана; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Значения индекса коморбидности Чарлсона варьировали от 2 до 24 (медиана 4; интерквартильный размах 3–6). С увеличением возраста его значения существенно повышались (см. табл. 8).

Комплексная гериатрическая оценка выполнена всем пациентам. С возрастом выявлено ухудшение гериатрического статуса, на что указывают снижение скорости ходьбы и силы сжатия кисти, результаты теста «Мини-Ког», оценки по шкалам базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), инструментальной активности в повседневной жизни (индекс Лоутона), MNA и SPPB, а также повышение оценок по шкале GDS-15 и скрининговому опроснику «Возраст не помеха» (см. табл. 9). С увеличением возраста пациенты ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и давали более высокую

оценку интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Таблица 9. Результаты комплексной гериатрической оценки у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (n = 2553)

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Скрининг «Возраст не помеха», баллы*	2 (1; 4)	1 (0; 3)	2 (1; 4)	3 (2; 5)	<0,001
Шкала боли по ВАШ, баллы*	2 (0; 5)	1 (0; 4)	2 (0; 5)	4 (1; 5)	<0,001
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*	95 (90; 100)	100 (95; 100)	95 (90; 100)	90 (80; 95)	<0,001
Шкала повседневной инструментальной активности (индекс Лоутона), баллы					
Me (25%; 75%)	8 (6; 8)	8 (7; 8)	8 (6; 8)	6 (4; 8)	<0,001
M±SD	6,8±1,7	7,4±1,2	6,9±1,5	5,6±2,0	
Оценка по MNA, баллы					
Me (25%; 75%)	13 (11; 14)	13 (11; 14)	13 (11; 13)	12 (10; 13)	<0,001
M±SD	11,9±2,1	12,4±2,0	11,9±2,1	11,2±2,1	
Оценка по SPPB, баллы*	7 (4; 9)	8 (6; 10)	6 (4; 9)	4 (2; 6)	<0,001

Показатель		Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
			65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Сила сжатия кисти, кг*	Мужчины	23 (18; 30)	28 (20; 35)	25 (19; 30)	18 (14; 20)	<0,001
	Женщины	18 (12; 23)	20 (16; 26)	18 (12; 22)	14 (10; 19)	<0,001
Снижение силы сжатия кисти, %		63,7	50,9	66,5	81,2	<0,001
Скорость ходьбы, м/с*		0,67 (0,50; 0,83)	0,67 (0,50; 0,83)	0,60 (0,50; 0,83)	0,57 (0,43; 0,83)	<0,001
Снижение скорости ходьбы, %		53,4	48,9	56,9	57,1	<0,001

Сокращения: Me — медиана; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

* Результаты представлены в виде Me (25%; 75%).

Подавляющее большинство (91%) амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше использовали различные вспомогательные средства, при этом медиана их количества у одного пациента составила 2 (см. табл. 10). С увеличением возраста частота использования любых вспомогательных средств и их количество у одного пациента значимо возрастали. Увеличивалась частота использования слуховых аппаратов, зубных протезов, тростей, ходунков, ортопедических корсетов и абсорбирующего белья.

В числе наиболее распространенных ГС у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше можно отметить хронический болевой синдром (85%), когнитивные нарушения (54%), формирование базовой (53%) и инструментальной (44%) зависимости от помощи окружающих в повседневной жизни, вероятная депрессия (43%) и недержание мочи (39%).

Таблица 10. Частота использования вспомогательных средств у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (n = 2553)

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Использование вспомогательных средств, %	90,6	87,3	92,7	93,6	<0,001
Очки/линзы, %	79,2	77,5	79,9	81,4	0,152
Слуховой аппарат, %	6,9	2,5	6,2	16,4	<0,001
Зубные протезы, %	56,6	47,4	60,5	68,1	<0,001
Ходунки, %	1,3	0,5	1,0	3,3	<0,001
Инвалидное кресло, %	0,3	0,4	0,1	0,4	0,476
Урологические прокладки, %	10,5	8,4	10,9	14,2	0,001
Памперсы/впитывающие пеленки, %	3,2	1,5	4,0	5,3	<0,001

Сокращения: Ме — медиана; М — среднее значение; SD — стандартное отклонение

Снижение инструментальной активности отмечено у 43,4% амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше. Менее часто среди ГС встречались мальнутриция (4,2%), недержание кала (4,1%), дефицит зрения (3,6%) и пролежни (1,5%) (см. табл. 11). С повышением возраста распространенность всех ГС, кроме ортостатической гипотензии, существенно возрастала.

Частота выявления СА у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше составила 12,1%, при этом частота росла с увеличением возрастного диапазона: от 5,7% в группе лиц в возрасте 65–74 лет до 11,7% в группе лиц в возрасте 75–84 лет и до 25,2% в группе лиц в возрасте 85 лет и старше.

Таблица 11. Частота выявления гериатрических синдромов у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (n=2553)

Показатель	Все пациенты (n=2553)	Возрастные подгруппы			Значение p для тренда
		65–74 года (n=1075)	75–84 года (n=930)	≥ 85 лет (n=548)	
Синдром старческой астении по опроснику «Возраст не помеха», %	12,1	5,7	11,7	25,2	<0,001
Хронический болевой синдром, %	84,8	81,5	84,9	91,2	<0,001
Когнитивные нарушения, %	54,4	39,0	58,3	76,0	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни, %	53,1	36,8	56,8	78,6	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни, %	44,4	26,5	47,2	74,8	<0,001
Вероятная депрессия, %	42,5	31,3	46,1	58,5	<0,001
Недержание мочи, %	39,4	28,4	42,4	56,2	<0,001
Падения за предшествующий год, %	26,0	23,6	24,8	32,5	<0,001
Сенсорный дефицит (любой), %	12,4	5,3	12,7	25,9	<0,001
Дефицит слуха, %	9,8	3,6	10,5	20,8	<0,001
Ортостатическая гипотензия, %	6,8	6,0	7,8	6,5	0,291
Мальнутриция, %	4,2	2,7	4,1	7,1	<0,001
Недержание кала, %	4,1	2,6	4,1	6,9	<0,001
Дефицит зрения, %	3,6	1,9	3,0	8,2	<0,001
Пролежни, %	1,5	1,2	1,0	2,9	0,007

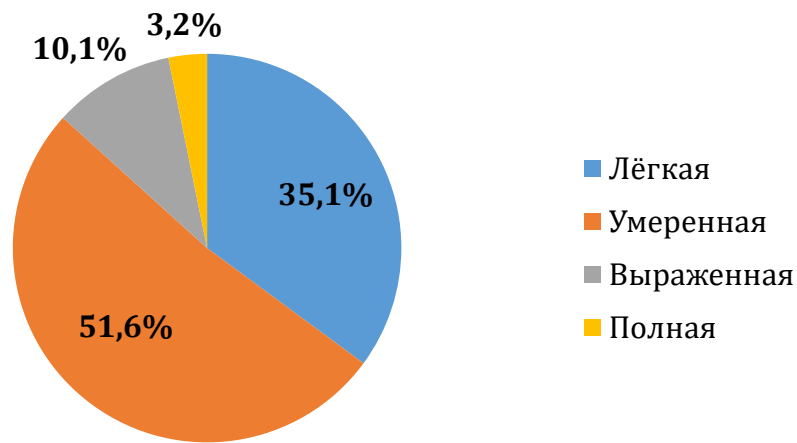


Рисунок 7. Распределение лиц в возрасте 65 лет и старше с наличием базовой зависимости в повседневной жизни в зависимости от степени ее выраженности (n=2639)

Оценка по шкале базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) варьировала от 0 до 100 баллов (медиана 95; интерквартильный размах 85–100). Только 39% обследуемых были не зависимы от помощи окружающих; у остальных 61% выявлена базовая зависимость в повседневной жизни разной степени выраженности: от легкой до полной (см. рис. 7).

По результатам КГО гериатрический статус пациентов с базовой зависимостью в повседневной жизни был закономерно хуже по сравнению с пациентами без такой зависимости: у них были выявлены более низкие показатели силы сжатия кисти, скорости ходьбы, результаты оценки по шкале инструментальной активности (индекс Лоутона), в тесте «Мини-Ког», с помощью краткой формы шкалы MNA (MNA-SF) и батареи тестов SPPB, а также более высокие оценки по опроснику «Возраст не помеха» и шкале GDS-15.

Зависимость от посторонней помощи является более важным предиктором смертности и в рамках оценки прогноза жизни и здоровья пожилого человека представляет большую значимость, чем заболевания сами по себе. Инструментальная зависимость обычно используется в качестве индикаторов инвалидности и функциональных нарушений среди пожилых людей. Эти

функциональные ограничения ассоциированы с более низким качеством жизни и увеличением использования медицинских услуг и связанных с этим затрат.

Инструментальную функциональную активность определяли у всех обследуемых. Менее чем у половины (46%) инструментальной зависимости в повседневной жизни выявлено не было. При этом у остальных 54% наблюдалась такая зависимость. С увеличением возраста распространенность инструментальной зависимости в повседневной жизни значительно возрастала (см. рис. 8). При анализе компонентов шкалы Лоутона (было выявлено, что чаще всего обследуемые нуждались в посторонней помощи при приготовлении пищи (39%) и совершении покупок (46%), реже всего – при пользовании телефоном (4,6%).

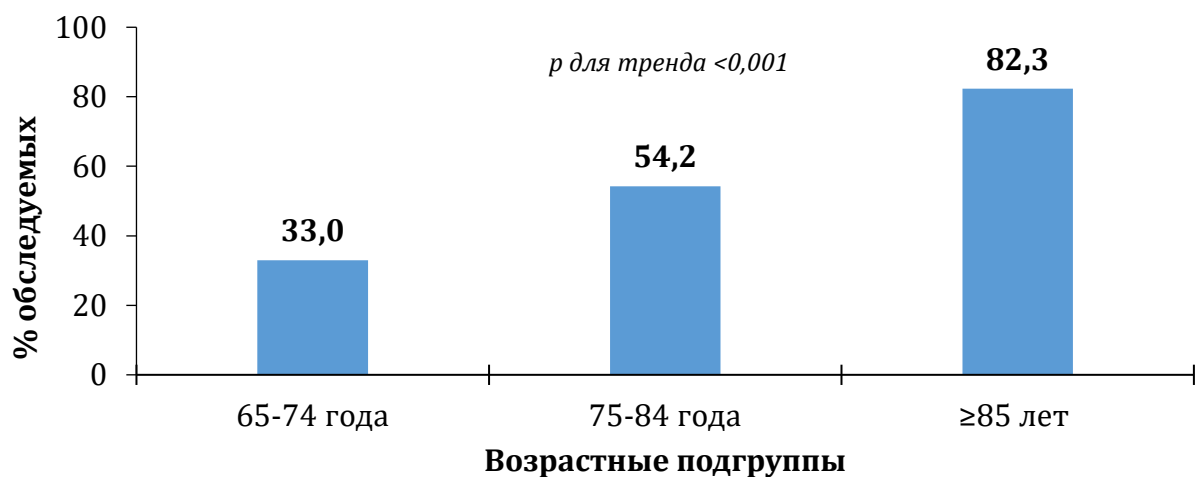


Рисунок 8. Распространенность инструментальной зависимости в повседневной жизни у лиц в возрасте 65 лет и старше в зависимости от возрастной группы.

Пациенты с инструментальной зависимостью в повседневной жизни были в среднем на 7 лет старше, чем лица без зависимости ($81,4 \pm 8,2$ против $74,6 \pm 7,0$ года; $p < 0,001$). Среди них было значимо больше мужчин (33% против 25,8%; $p < 0,001$). По данным однофакторного регрессионного анализа, увеличение возраста на каждый 1 год ассоциируется с повышением шансов иметь инструментальную зависимость на 12% (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,11–1,13; $p < 0,001$), а у мужчин шансы выше на 41% (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,24–1,62; $p < 0,001$).

Таблица 12. Доля обследуемых, нуждающихся в посторонней помощи при выполнении компонентов шкалы Лоутона (n=2553).

Компоненты шкалы Лоутона	% обследуемых, нуждающихся в помощи
Телефонные звонки	4,6
Финансовые операции	8,3
Ведение домашнего быта	9,0
Приём лекарств	18,4
Стирка	23,7
Пользование транспортом	27,6
Приготовление пищи	38,5
Покупки	46,1

По результатам КГО гериатрический статус пациентов с инструментальной зависимостью в повседневной жизни был закономерно хуже по сравнению с лицами без зависимости. Так же, у них отмечались снижения скорости ходьбы, результатов по динамометрии, суммы баллов по индексу Бартел и в тесте Мини-Ког, по краткой шкале оценки питания MNA и КБТФФ и выше – сумма баллов по Гериатрической шкале депрессии GDS-15 и скрининговой шкале «Возраст не помеха». Пациенты с инструментальной повседневной зависимостью ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (табл. 13).

Таблица 13. Результаты КГО у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия или отсутствия инструментальной зависимости в повседневной жизни (n=2553).

Показатель	Все пациенты	Инструментальная зависимость в повседневной жизни		p
		Есть	Нет	
Шкала «Возраст не помеха», баллы*	3 (1; 4)	3 (2; 5)	2 (1; 3)	<0,001

Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы*		6 (3; 9)	4 (1; 7)	8 (6; 10)	<0,001
Динамометрия, кг*	Мужчины	22 (16; 30)	19 (13; 26)	28 (20; 34)	<0,001
	Женщины	16 (11; 21)	13 (9; 18)	19 (14; 24)	<0,001
Снижение силы сжатия кисти, %		70,8	82,1	58,0	<0,001
Скорость ходьбы, м/с*		0,60 (0,46; 0,83)	0,55 (0,41; 0,80)	0,67 (0,50; 0,83)	<0,001
Снижение скорости ходьбы, %		56,1	63,6	48,8	<0,001
Мини-Ког, баллы*		3 (2; 4)	2 (1; 4)	4 (3; 4)	<0,001
Индекс Бартел, баллы*		95 (85; 100)	90 (75; 95)	100 (95; 100)	<0,001
Краткая шкала оценки питания MNA (скрининговая часть), баллы*		12 (10; 13)	11 (10; 13)	13 (11; 14)	<0,001
Гериатрическая шкала депрессии GDS-15, баллы*		4 (2; 8)	6 (3; 9)	3 (1; 5)	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы*		7 (5; 8)	6 (5; 7)	7 (6; 8)	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы*		5 (5; 7)	5 (4; 6)	6 (5; 7)	<0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра, баллы*		3 (0; 5)	4 (0; 5)	2 (0; 5)	<0,001
Самооценка боли по ВАШ за последнюю неделю, баллы*		4 (2; 6)	5 (3; 7)	4 (1; 5)	<0,001

* результаты представлены как Me (25%; 75%)

Пациенты с инструментальной зависимостью в повседневной жизни в целом чаще использовали вспомогательные средства (93,5% против 91,4%; $p=0,010$), а их количество в расчёте на одного пациента оказалось значимо больше, чем у пациентов без зависимости [2 (2; 3) против 2 (1; 3) или $2,6 \pm 1,5$ против $1,9 \pm 1,2$; $p<0,001$]. Пациенты с инструментальной зависимостью чаще использовали слуховой аппарат (10,2% против 3,8%; $p<0,001$), зубные протезы (62,4% против 56,5%; $p<0,001$), вспомогательные средства для облегчения мобильности (53,8% против 15%; $p<0,001$) и абсорбирующее бельё (21,4% против 11,9%; $p<0,001$), но реже – очки/линзы (77,4% против 81,6%; $p<0,001$) и ортопедические стельки (8,5% против 12,2%; $p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа обнаружили преимущественно умеренные как прямые, так и обратные взаимосвязи между суммой баллов по шкале Лоутона и другими показателями КГО. Слабая положительная корреляция выявлена между суммой баллов по шкале Лоутона и скоростью ходьбы, а слабые отрицательные – между суммой баллов по шкале Лоутона и самооценкой интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующую неделю. Наиболее тесная взаимосвязь обнаружена между суммой баллов по шкале Лоутона и индексом Бартел. У пациентов с инструментальной зависимостью в повседневной жизни оказалась выше частота всех ГС, за исключением ортостатической гипотензии. Наиболее распространёнными ГС были хронический болевой синдром (90%), синдром старческой астении (80%), базовая зависимость в повседневной жизни (78%), когнитивные нарушения (75%), вероятная депрессия (63%) и недержание мочи (54%).

По данным однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали гериатрические синдромы, а в качестве независимой переменной – инструментальную зависимость в повседневной жизни, изучались взаимосвязи между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и другими гериатрическими синдромами. Однофакторный анализ показал, что наличие инструментальной повседневной зависимости повышает шансы выявления других гериатрических синдромов в 1,6–5,9 раза. По результатам однофакторного анализа наиболее сильные ассоциации выявлены между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и дефицитом зрения (ОШ 5,86), при этом пациенты с зависимостью значительно реже использовали очки/линзы. Так, среди пациентов с инструментальной зависимостью и дефицитом зрения (n=188) частота использования очков оказалась в 1,8 раза ниже по сравнению с «зависимыми» пациентами, не имеющими дефицита зрения (n=2149) (43,6% против 80,4%; $p < 0,001$). Однофакторный регрессионный анализ показал, что использование очков снижает шансы иметь инструментальную зависимость в повседневной жизни на 80% (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,08-0,52; $p=0,001$) отдельно у пациентов с дефицитом зрения (n=217) и на 23% (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,66–0,90;

$p=0,001$) у всех обследуемых ($n=4308$) вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита зрения. Таким образом, полученные данные указывают на важность коррекции дефицита зрения с целью предупреждения инструментальной зависимости в повседневной жизни.

Далее в многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол) включили 13 гериатрических синдрома с уровнем значимости $p<0,05$ по результатам однофакторного анализа. Многофакторный анализ продемонстрировал, что, наряду с возрастом и мужским полом, 10 из них независимо ассоциированы с инструментальной зависимостью в повседневной жизни (табл. 14).

Таблица 14. Ассоциации между инструментальной зависимостью в повседневной жизни и другими гериатрическими синдромами у лиц в возрасте ≥ 65 лет (многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол).

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Недержание мочи	0,43	0,33–0,57	<0,001
Возраст (за каждый 1 год)	1,08	1,07–1,09	<0,001
Падения за предшествующий год	1,30	1,08–1,56	0,006
Сенсорный дефицит (любой)	1,45	1,08–1,94	0,015
Когнитивные нарушения	1,56	1,31–1,86	<0,001
Мальнутриция	1,77	1,11–2,85	0,017
Дефицит зрения	1,88	1,05–3,36	0,034
Вероятная депрессия	2,11	1,77–2,51	<0,001
Мужской пол	2,60	2,12–3,18	<0,001
Синдром старческой астении	3,00	2,51–3,59	<0,001
Пролежни	3,05	1,43–6,48	0,004
Базовая зависимость в повседневной жизни	5,10	3,86–6,75	<0,001

Зависимая переменная: инструментальная зависимость в повседневной жизни

Так, при повышении возраста на каждый 1 год шансы выявления инструментальной повседневной зависимости увеличиваются на 8%, у мужчин

шансы выше в 2,6 раза, а наличие гериатрических синдромов (кроме недержания мочи) ассоциируется с увеличением шансов выявления инструментальной повседневной зависимости в 1,3–5,1 раза.

До настоящего времени в Российской Федерации данные о распространенности СА и других гериатрических синдромах у пациентов пожилого и старческого возраста недостаточны, влияние вклада различных гериатрических синдромов (ГС) на выполнение мероприятий базовой и инструментальной активности мало изучены. Важно отметить, что с возрастом частота выявления некоторых ГС значительно увеличивается. Например, когнитивные расстройства были отмечены у 39,0% в группе лиц в возрасте 65–74 лет и у 76% в группе лиц в возрасте 85 лет и старше; недержание мочи было выявлено у 28,% и 56,2%, а сенсорные дефициты — у 5,3% и 25,9% соответственно. Динамика нарастания частоты выявления других ГС выражена в меньшей степени. Хроническая боль была отмечена у 81,5% в группе лиц в возрасте 65–74 лет и у 91,2% в группе лиц в возрасте 85 лет и старше; падения были выявлены у 23,6% и 32,5%, а ортостатическая гипотензия — у 6,0% и 6,5% соответственно.

3.1.1. Клинические ассоциации синдрома старческой астении с ХНИЗ и основными ГС

Однофакторный анализ позволил установить, что наличие данных ХНИЗ ассоциируется с повышением вероятности развития СА в 1,3–4,1 раза (см. табл. 15).

Таблица 15. Ассоциации между синдромом старческой астении и ХНИЗ у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (однофакторный регрессионный анализ) (n=2553)

ХНИЗ	ОШ	95% ДИ	Значение p
Стабильная стенокардия	1,28	1,09–1,50	0,003
Артериальная гипертензия	1,35	1,06–1,72	0,015
Фибрилляция предсердий	1,39	1,08–1,79	0,011
Сахарный диабет 2-го типа	1,42	1,17–1,72	<0,001
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки	1,44	1,12–1,86	0,005
Хроническая анемия	1,49	1,21–1,83	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,52	1,16–1,99	0,002
Глаукома	1,53	1,18–2,00	0,002
Хроническая сердечная недостаточность	1,55	1,32–1,81	<0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,65	1,21–2,26	0,002
Активное злокачественное новообразование	1,79	1,03–3,11	0,040
Возрастная макулярная дегенерация	1,83	1,38–2,45	<0,001
Ревматоидный артрит	1,87	1,33–2,63	<0,001
Хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадии	1,92	1,31–2,81	0,001
Болезнь или синдром Паркинсона	2,00	1,20–3,31	0,007
Атеросклероз артерий нижних конечностей	2,03	1,53–2,70	<0,001
Инсульт/ТИА в анамнезе	2,55	1,95–3,34	<0,001
Остеопороз	2,56	1,94–3,37	<0,001
Деменция	4,05	2,62–6,26	<0,001

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Зависимая переменная: ССА.

В последующий многофакторный регрессионный анализ было включено 20 ХНИЗ с уровнем значимости $p < 0,05$ по данным однофакторного анализа. Многофакторный анализ позволил установить, что, наряду с возрастом и принадлежностью к женскому полу, с синдромом СА у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше были независимо ассоциированы 8 ХНИЗ (см. табл. 16). Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, инсульт/ТИА в анамнезе, женский пол, остеопороз, СД 2-го типа, атеросклероз артерий нижних конечностей, ревматоидный артрит, деменция и хроническая болезнь почек.

Таблица 16. Ассоциации между синдромом старческой астении и ХНИЗ у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше (многофакторный регрессионный анализ) (n=1980)

Факторы	ОШ	95% ДИ	Значение p
Инсульт/ТИА в анамнезе	2,89	2,05–4,07	<0,001
Деменция	2,40	1,36–4,25	0,003
Ревматоидный артрит	2,11	1,28–3,49	0,004
Остеопороз	1,80	1,29–2,52	0,001
Женский пол	1,72	1,39–2,13	<0,001
Хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадии	1,70	1,08–2,67	0,022
Сахарный диабет 2-го типа	1,66	1,30–2,12	<0,001
Атеросклероз артерий нижних конечностей	1,63	1,13–2,36	0,009
Возраст (за каждый один год)	1,09	1,08–1,11	<0,001
Деменция	2,40	1,36–4,25	0,003

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ТИА — транзиторная ишемическая атака. Зависимая переменная: ССА.

При увеличении возраста на каждый один год (см. табл. 13) вероятность развития СА повышается на 9%, у женщин — на 72%, а наличие 7 ХНИЗ (за исключением катаракты) ассоциируется с повышением шанса выявления синдрома

СА в 1,6–2,9 раза. В многофакторной модели переменные также оказывают взаимное влияние друг на друга. Следовательно, их влияние на общий эффект будет также зависеть от данного взаимодействия, поэтому катаракту можно рассматривать как условно протективный фактор в отношении ССА только при сочетании со всеми остальными ХНИЗ в рамках данной модели.

Таким образом, СА встречается у 12,1% амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше и по данным многоцентрового когортного исследования по мере старения достигает 5,7% в группе лиц в возрасте 65–74 лет, 11,7% в группе лиц в возрасте 75–84 лет и 25,2% в группе лиц в возрасте 85 лет и старше. Старческая астения имеет возрастные и гендерные различия: у женщин риск развития СА выше на 72% по сравнению с мужчинами, причем при увеличении возраста на каждый один год риск развития СА повышается на 9%. Среди хронических заболеваний ССА в наибольшей степени ассоциирован с инсультом в анамнезе, деменцией, остеопорозом, СД и атеросклерозом нижних конечностей.

3.2. Основные клинико-патогенетические фенотипы старческой астении

3.2.1. Кластерный анализ в группе пациентов со старческой астенией в возрасте 60 лет и старше

На первом этапе был применен метод моделирования с помощью кластерного анализа клинических данных КГО и лабораторных показателей для определения однородных групп пациентов. Данный метод является наиболее объективным и позволяет избежать систематических субъективных ошибок при

клиническом фенотипировании. Для построения наиболее функциональной модели были рассмотрены различные варианты методик кластерного анализа. Выбрана модель, полученная методом Варда, с вычислением квадрата евклидова расстояния. Для группы амбулаторных пациентов с СА в возрасте от 60–89 лет (450 пациентов) применен метод моделирования с помощью кластерного анализа 102 показателей исследования для определения однородных групп пациентов. В результате были выделены два кластера: в первый кластер вошел 249 (55%) пациентов, во второй — 201 (45%) пациент (см. рис. 9).

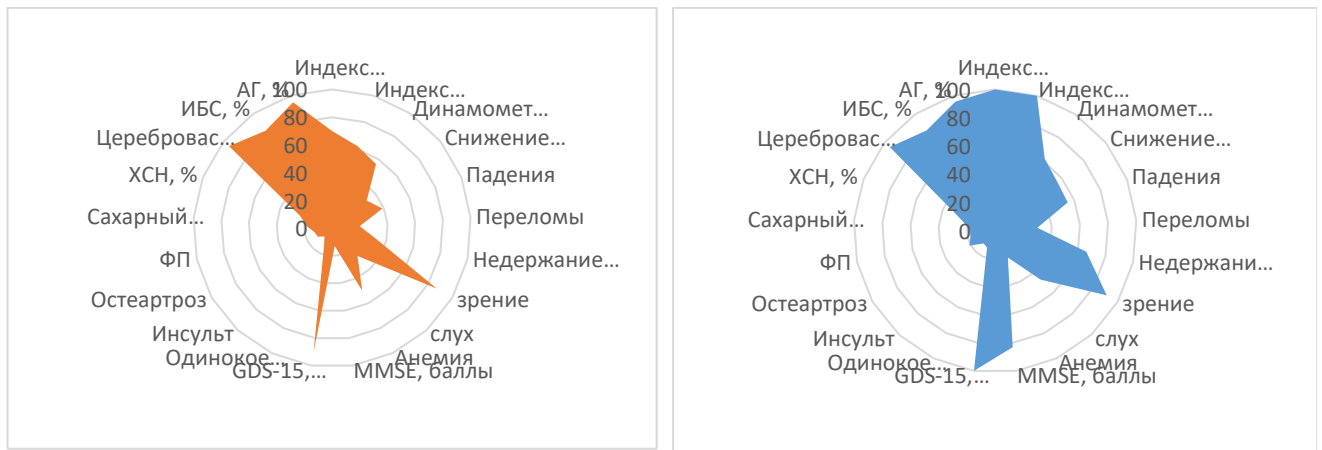


Рисунок 9. Фенотипы СА у 450 пациентов в возрасте 60–89 лет

Для обоих кластеров характерным признаком было наличие хронических возраст-ассоциированных заболеваний, что указывало на мультиморбидность в данной возрастной категории. Преобладание мультиморбидности рассматривается экспертами как маркер старения, поскольку как старением, так и развитием возраст-ассоциированных хронических заболеваний управляют одни и те же механизмы. Среди ХНИЗ наиболее часто встречались ССЗ, ИБС, АГ, цереброваскулярная болезнь, заболевания органов дыхания, заболевания ЖКТ. Отличием первого кластера было достоверно более частое выявление пациентов с СД 2 типа, остеоартрозом и онкологическими заболеваниями. В данном кластере при попарном сравнении значимо преобладали пациенты с СД (28,5% в кластере 1 и 18,4% в кластере 2, $p=0,013$), остеоартрозом (21,7% и 12,9% соответственно, $p=0,016$) и онкологическими заболеваниями в анамнезе (14,9% и 8,5% соответственно, $p=0,038$). У пациентов были зарегистрированы более высокие

результаты динамометрии ($9,9 \pm 2,64$ в кластере 1 и $9,4 \pm 1,64$ в кластере 2, $p=0,025$) и ИМТ ($24,2 \pm 2,3$ и $23,7 \pm 2,3$ соответственно, $p=0,028$). В кластере 1 наблюдались более низкие оценки по гериатрической шкале депрессии GDS-5 ($11,1 \pm 1,4$ и $12,6 \pm 1,0$ соответственно, $p=0,000$) и шкале оценки степени тяжести бессонницы ($11,4 \pm 1,2$ и $13,2 \pm 1,1$ соответственно, $p=0,000$).

Второй кластер характеризовался большей частотой встречаемости гериатрических синдромов и их тяжестью ГС, а также более уязвимым социальным статусом. Во втором кластере отмечалась более частая частота встречаемости анемии, падений, переломов, снижения зрения и слуха, мальнутриции, снижения базовой активности в повседневной жизни, снижения инструментальной активности, снижения мобильности, депрессии, деменции, инсомнии, хронической боли и снижением мышечной силы по результатам динамометрии (табл. 17). Пациенты данного кластера ожидаемо относились к более старшей возрастной группе и имели более низкие значения индексов Бартел ($41,9 \pm 12,4$ в кластере 2 и $62,5 \pm 8,1$ в кластере 1, $p=0,000$) и результаты оценки по шкале MMSE ($21,6 \pm 2,0$ и $24,8 \pm 1,2$ соответственно, $p=0,000$). Кроме того, в кластере 2 достоверно преобладали пациенты с анемией ($48,8\%$ в кластере 2 и $20,9\%$ в кластере 1, $p=0,013$), падениями за предшествующий год ($45,4\%$ и $39,4\%$ соответственно, $p=0,013$) и недержанием мочи ($66,7\%$ и $51,4\%$ соответственно, $p=0,013$) по сравнению с мультиморбидным кластером.

Таблица 17. Сравнительный анализ частоты встречаемости ХНИЗ, ГС и результатов КГО в группах с разными фенотипами

Кластер	Кластер 1	Кластер 2	p
Фенотип	Мульти-морбидный (N=249)	Низкофункциональный (N=201)	
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	79,9 $\pm$ 9,3	82,4 $\pm$ 8,4	0,003
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ SD)	24,2 $\pm$ 2,3	23,7 $\pm$ 2,3	0,028

Кластер	Кластер 1	Кластер 2	p
Фенотип	Мульти-морбидный (N=249)	Низкофункциональный (N=201)	
Артериальная гипертония, %	95,6	97%	0,429
Ишемическая болезнь сердца, %	85,9	88,1	0,510
Хроническая сердечная недостаточность, %	28,3	25,5	0,465
Фибрилляция предсердий, %	18,9	13,4	0,122
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	12,4	8,5	0,173
Цереброваскулярная болезнь, %	95,2	96	0,668
Сахарный диабет 2-го типа, %	28,5	18,4	0,013
Болезни легких, %	7,6	6,0	0,490
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, %	15,7	20,9	0,152
Злокачественные новообразования в анамнезе, %	14,9	8,5	0,038
Остеоартроз, %	21,7	12,9	0,016
Хроническая анемия, %	20,9	48,8	0,000
Хронический болевой синдром, баллы	0,98±1,07	1,5±1,2	0,000
Когнитивные нарушения, MMSE	24,8±1,2	21,6±2,0	0,000
Базовая функциональная активность, баллы	62,5±8,1	41,9±12,4	0,000
Инструментальная функциональная активность, баллы	23,4±1,7	19,0±2,2	0,000
Вероятная депрессия, баллы	11,1±1,4	12,6±1,0	0,000
Недержание мочи, %	51,4	66,7	0,000
Падения за предшествующий год, %	39,4	45,8	0,468

Кластер	Кластер 1	Кластер 2	p
Фенотип	Мульти-морбидный (N=249)	Низкофункциональный (N=201)	
Сенсорный дефицит (любой) ,%	72,7	84,1	0,000
Мальнутриция, %	0	4	0,000
Нарушение сна, баллы	11,4±1,1	13,2±1,2	0,000
Кистевая динамометрия, кг	9,9±2,64	9,4±1,64	0,025
Одинокое проживание, %	13,3	30,8	0,003

Фенотипически разные когорты пациентов имели разные клинические характеристики, но и значительно отличались по прогнозу выживаемости. Пациенты с мультиморбидным фенотипом имели лучшие показатели выживаемости в течение 1 года — 92% пациентов. Выживаемость пациентов в группе низкофункционального фенотипа в течение года составила 67% пациентов (рис. 10).

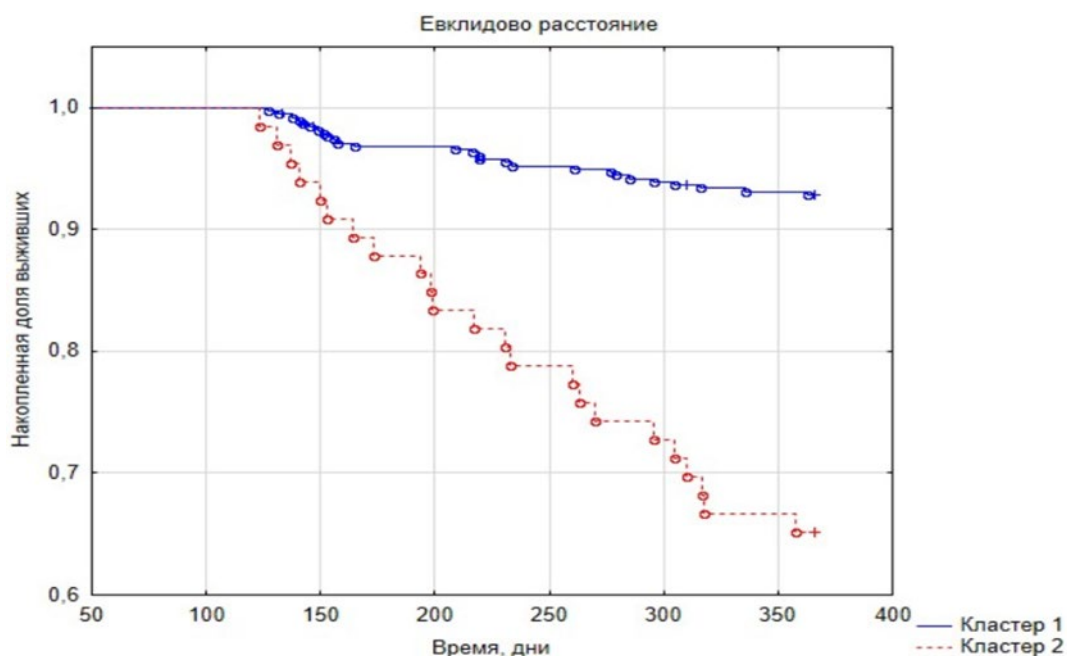


Рисунок 10. Показатели годовой выживаемости пациентов с СА в возрасте 60-89 лет в кластерах с фенотипом «мультиморбидный» и фенотипом «низкофункциональный».

Таким образом, в группе пациентов с СА в возрасте 60–89 лет присутствуют 2 фенотипа: мультиморбидный и низкофункциональный, последний из которых характеризуется более тяжелыми функциональными дефицитами, в том числе когнитивным и неблагоприятным прогнозом для жизни.

3.2.2. Кластерный анализ пациентов 90 лет и старше

Следующий этап исследования сосредоточен на изучении когорты долгожителей в возрасте 90 лет и старше. Проведение стратифицирующих исследований в группах участников разных возрастов и изучение выделенных фенотипов позволит определить отдельные траектории старения, факторы риска, в том числе генетические, а также составить прогноз выживаемости.

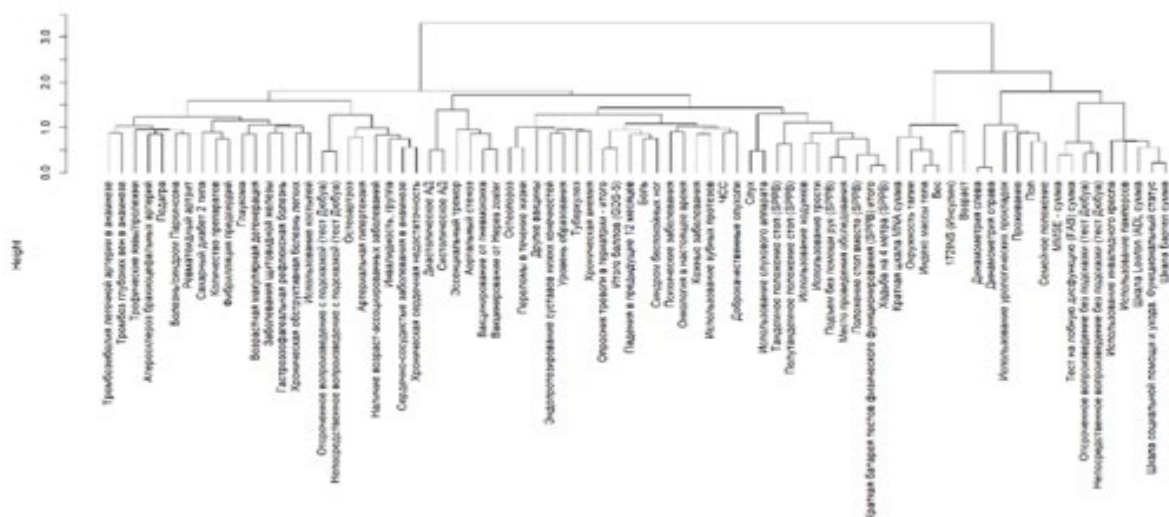


Рисунок 11. Фенотипы старческой астении на основе иерархического кластерного анализа.

В совокупности это будет способствовать разработке персонифицированных терапевтических подходов к лечению и профилактике нарушений, возникающих в процессе старения. С целью классификации признаков и выделения клинических

вариантов (фенотипов) СА была построена дендограмма с вычислением евклидова расстояния по методу Варда (см. рис. 11).

На дендрограмме пациенты с СА последовательно группируются по близким значениям исследуемых признаков, затем объединяются в группы с последующим формированием одного кластера. На определенном этапе объединения можно выделить четыре значимых кластера и выделить основные характеристики полученных групп с целью интерпретации классов и регистрации различий между ними.

2 кластера

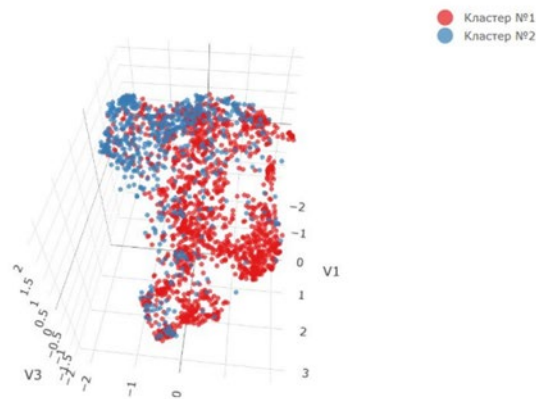


Рисунок 12. Фенотипы старческой астении на основе иерархического кластерного анализа.

На следующем этапе была проведена оценка модели кластеризации и выполнено ее применение ко всей группе долгожителей ($n=2592$). Кластеры были получены с использованием оценки максимального правдоподобия более 10 итераций для выявления наиболее распространенных шаблонов заранее определенных переменных для диапазона 2–7 подгрупп численностью не менее 5% пациентов, отнесенных к каждому кластеру. Был использован прагматичный подход к выбору переменных для последующего кластерного анализа, основанного на клинических данных и мнении эксперта. Были отобраны следующие параметры: данные о наличии или отсутствии онкологических заболеваний, СД, ССЗ, ХОБЛ., кроме того: ИМТ, данные динамометрии, оценки по шкалам/опросникам MMSE, FAB, SPPB, индекс Бартел, индекс Лоутона и оценка по шкале GDS-5. Для

проведения процедуры кластеризации использовали алгоритм *agglomerative clustering* библиотеки *scikit-learn* (Python 3.9.12) [310] (см. рис. 12).

На первом этапе по выбранным параметрам достаточно четко выделяются два кластера: кластер 1 и кластер 0. Оба кластера характеризуются высокой мультиморбидностью, однако кластер 1 также характеризуется наличием сильной зависимости от помощи окружающих, низкими значениями индексов Бартел и Лоутона, оценок по шкалам/опросникам MMSE, FAB, SPPB и результатов динамометрии. Кроме того, у представителей данного кластера наблюдаются низкие значения ИМТ.

Далее больший из двух полученных кластеров дополнительно разделили на четыре группы с учетом наличия заболеваний: ССЗ, СД, ХОБЛ, онкологических заболеваний, деменции (оценка по шкале MMSE менее 20 баллов, что соответствует выраженной и умеренной деменции) и старческой астении (оценка в батарее тестов SPPB менее 8 баллов).

В результате совершенствования кластеризации были выделены пять кластеров: в первый кластер вошли 1602 (61,8%) пациента, во второй — 309 (12%), в третий — 272 (10,5%), в четвертый — 234 (9%) и в пятый — 175 (6,7%) пациентов (см. рис. 14).

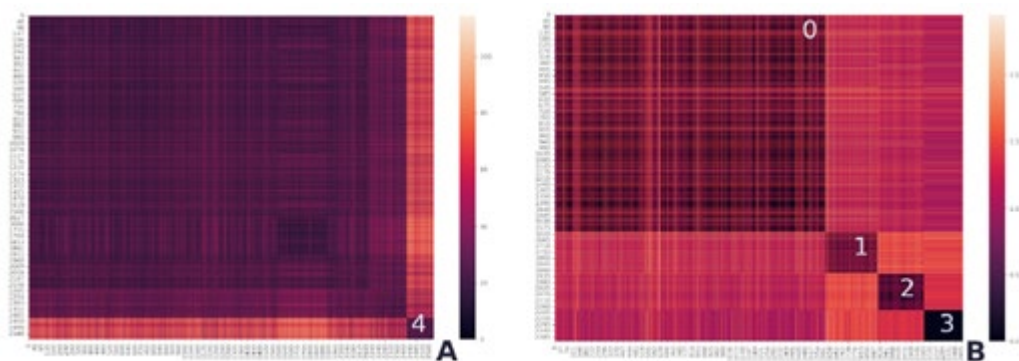


Рисунок 13. Матрицы евклидовых расстояний, рассчитанных на первом (А) и втором (В) шагах кластеризации.

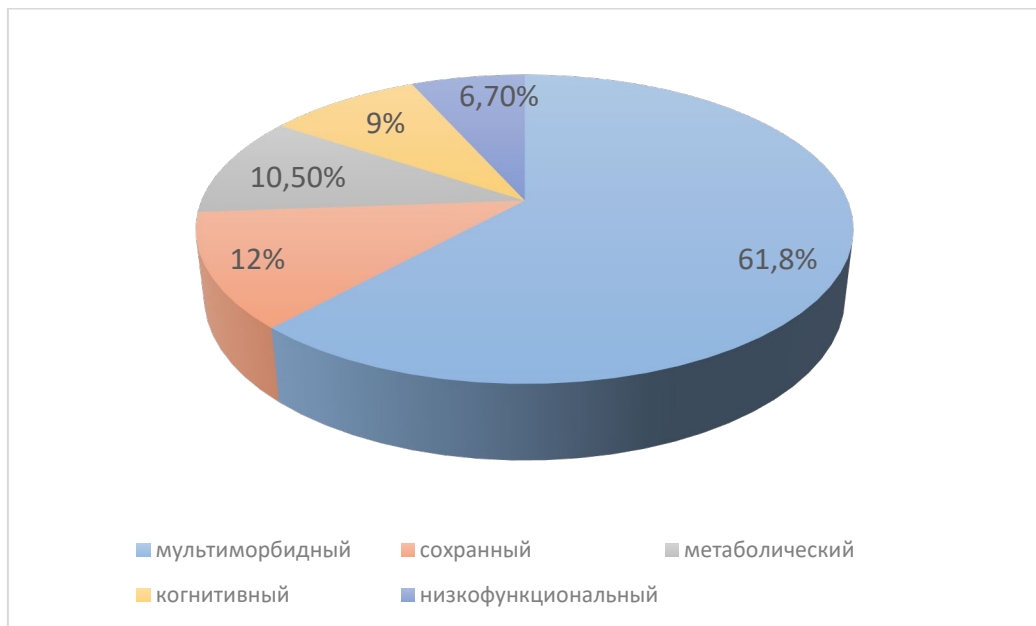


Рисунок 14. Распределение по фенотипам старческой астении.

Характеристики пациентов по кластерам

Сравнение кластеров по наличию хронических заболеваний представлена на рисунке 15.

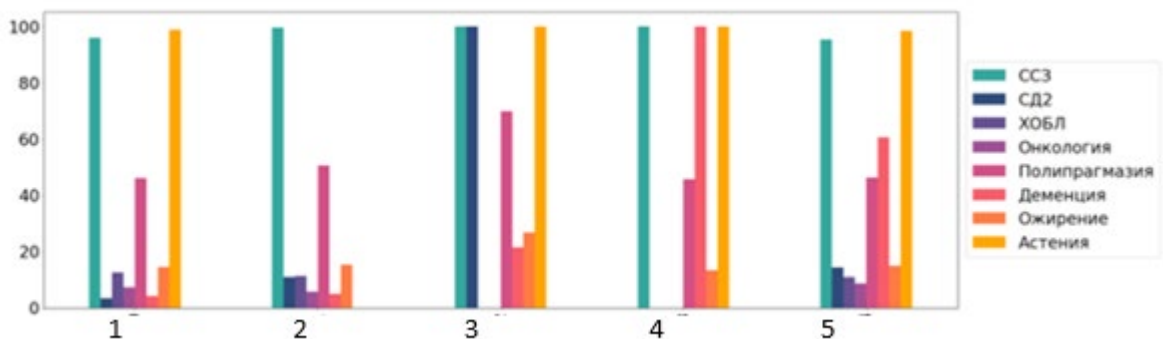


Рисунок 15. Сравнение хронических заболеваний в кластерах 1, 2, 3, 4, 5.

С учетом наличия ХНИЗ и гериатрических синдромов (см. табл. 18) выделенные кластеры получили данные характеристики: фенотип 1 — «мультиморбидный», 2 — «сохранный», 3 — «метаболический», кластер 4 — «когнитивный», 5 — «низкофункциональный».

Долгожители с «низкофункциональным» фенотипом были достоверно старше в группе, по возрасту они значимо отличались от представителей остальных кластеров, за исключением пациентов в группе с когнитивным фенотипом (значение p при сравнении с кластером 1 составляло 0,016, с кластером 2 — $2,1 \cdot 10^{-}$

⁴, с кластером 3 — $3,8 \cdot 10^{-4}$ и с кластером 4 — 0,36).). Результаты остальных попарных сравнений кластеров по полу и возрасту значимыми не были.

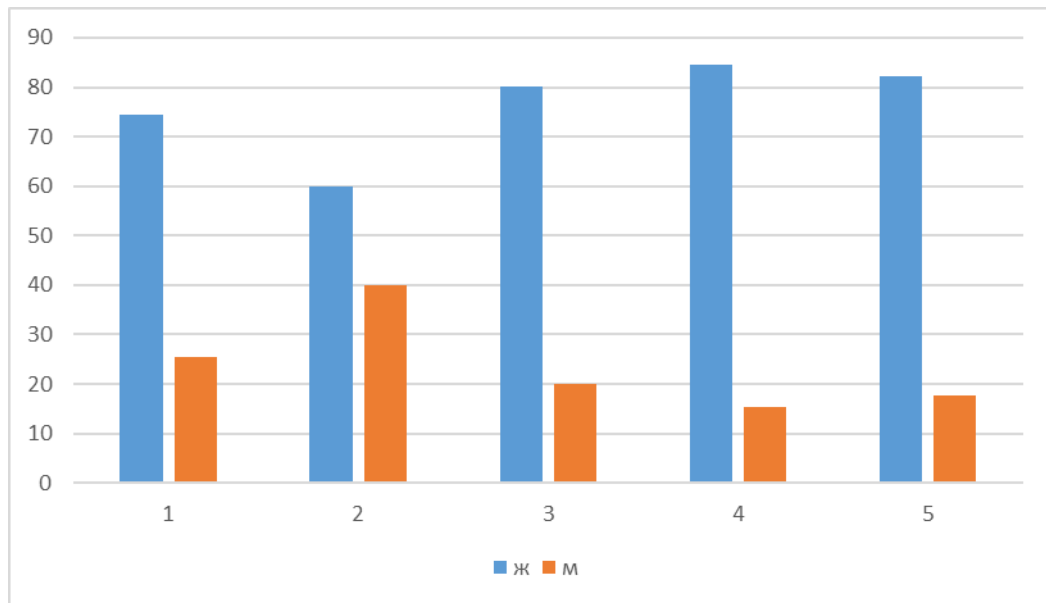


Рисунок 16. Половозрастная характеристика фенотипических групп.

Результаты сравнения кластеров по избранным лабораторным показателям представлены на рисунке 17, а другие показатели — в таблице 18.

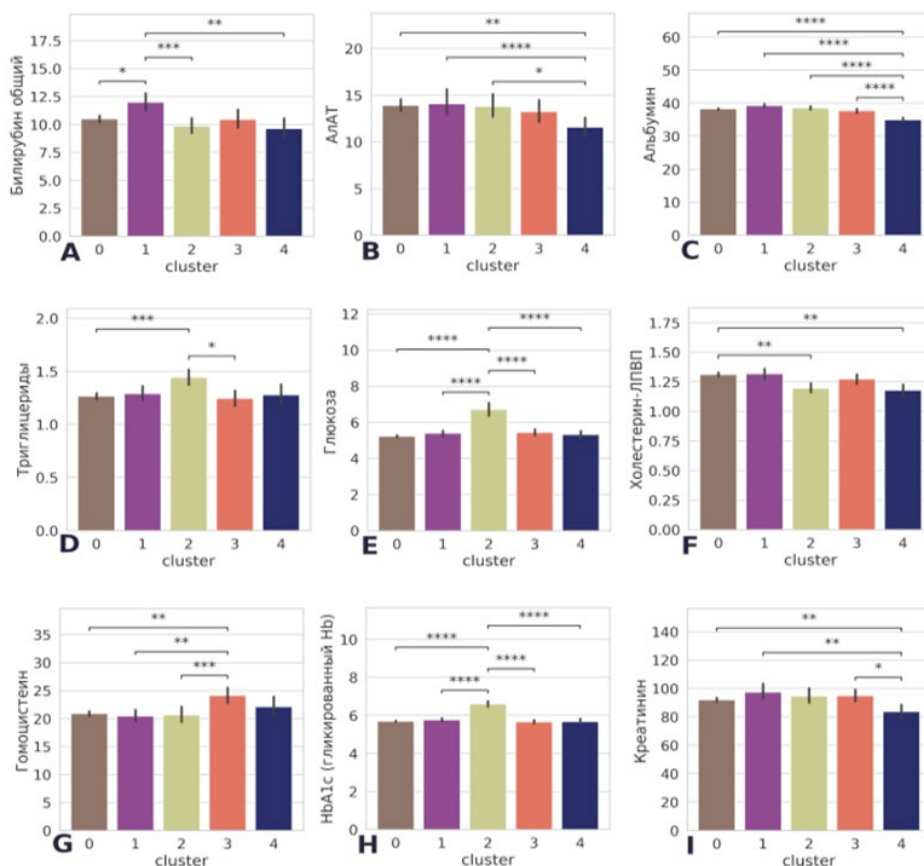


Рисунок 17. Сравнение отдельных показателей объективного статуса участников в разных фенотипических группах.

Важно отметить, что «метаболического» фенотипа были характерны более высокие показатели глюкозы и гликированного гемоглобина, в то время как «низкофункциональный» фенотип значимо отличался от других показателями альбумина и креатинина. «Когнитивный» фенотип отличался от «сохранного», «мультиморбидного» и «метаболического» высокими значениями гомоцистеина.

Таблица 18. Сравнение оценок по гериатрическим шкалам и некоторых показателей объективного статуса с учетом фенотипа старческой астении

Кластер	1	2	3	4	5	Значение p (критерий Крускала)
Фенотип	Мульти- морбидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболический (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низкофункци- ональный (N=175)	
Шкала	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
MMSE	24,00 [22,00–27,00]	26,00 [24,00–28,00]	24,00 [20,00–26,00]	16,00 [14,00–18,00]	17,00 [11,00–23,50]	$8,6 \cdot 10^{-154}$
FAB	14,00 [11,00–16,00]	14,00 [12,00–16,00]	13,00 [10,00–16,00]	8,00 [6,00–11,00]	6,00 [3,00–11,00]	$3,6 \cdot 10^{-88}$
MNA-SF	10,00 [9,00–11,00]	11,00 [9,00–12,00]	10,00 [9,00–11,00]	9,00 [7,00–10,00]	7,00 [5,00–9,00]	$4,2 \cdot 10^{-57}$
SPPB	4,00 [2,00–6,00]	9,00 [8,00–10,00]	3,00 [1,00–5,00]	2,00 [1,00–3,00]	0,00 [0,00–1,00]	$8,8 \cdot 10^{-244}$
Индекс Бартел	85,00 [75,00–90,00]	95,00 [90,00– 100,00]	85,00 [75,00–90,00]	70,00 [60,00–85,00]	25,00 [15,00–35,00]	$3,1 \cdot 10^{-168}$
Индекс Лоутона	4,00 [3,00–5,00]	5,00 [4,00–7,00]	4,00 [3,00–5,00]	2,00 [1,00–4,00]	1,00 [0,00–1,00]	$2,2 \cdot 10^{-123}$
GDS-5	1,00 [0,00–2,00]	1,00 [0,00–1,00]	1,00 [0,00–2,25]	2,00 [1,00–3,00]	3,00 [2,00–4,00]	$1,4 \cdot 10^{-56}$

Кластер	1	2	3	4	5	Значение p (критерий Крускала)
Фенотип	Мульти- морбидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболический (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низкофункцио- нальный (N=175)	
Шкала	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
Шкала оценки потребности и объема социально- бытовой помощи и ухода	1,00 [0,00–2,00]	0,00 [0,00–1,00]	1,00 [0,00–2,00]	2,00 [1,00–4,12]	12,50 [6,00–18,00]	$1,2 \cdot 10^{-132}$
Динамометрия справа	13,00 [10,00–16,00]	13,00 [10,00–18,50]	13,00 [10,00–16,50]	10,00 [7,00–13,50]	7,50 [4,00–11,50]	$4,9 \cdot 10^{-46}$
ИМТ	25,50 [23,40–28,30]	24,80 [23,10–27,60]	26,60 [24,20–30,40]	25,15 [22,92–27,70]	24,20 [21,00–27,50]	$1,7 \cdot 10^{-8}$

Сокращения: Me — медиана; Q — квартиль.

Факторы риска

Дополнительно была выполнена оценка факторов, ассоциированных с наличием определенных фенотипов старения. Среди рисков были рассмотрены социально-экономические и демографические показатели, отражающие жизнь долгожителя в прошлом (см. табл. 19). В статистически значимой зависимости от фенотипа по критерию хи-квадрат были место проживания (город/село), уровень образования, характер работы (умственная/физическая), доход на пике профессиональной деятельности и наличие хобби в течение жизни. При этом по результатам логистической регрессии с поправкой на пол и возраст (см. табл. 19) удалось обнаружить наиболее связанные с определенным фактором фенотипы. Например, место проживания в течение жизни ассоциировано с низкофункциональным фенотипом (проживание в городе снижает риск попадания долгожителя в данную группу; отношение шансов [ОШ] = 0,34, $p=6,2 \cdot 10^{-4}$). Уровень образования имеет значение при определении когнитивного фенотипа: наличие даже незаконченного высшего образования в 2 раза снижает риск (ОШ = 0,58, $p = 0,013$). Схожим эффектом обладает наличие хобби в течение жизни (ОШ = 0,53, $p = 0,006$). Высокий уровень дохода на пике профессиональной деятельности на 72% повышает шанс отнесения к сохранному фенотипу (ОШ = 1,72, $p = 0,041$), а низкий уровень дохода в большей степени характерен для низкофункциональных долгожителей (ОШ = 2,65, $p = 7 \cdot 10^{-4}$).

Таблица 19. Сравнение данных анамнеза и социально-экономических показателей при разных фенотипах старческой астении (только значимые)

Кластер		1	2	3	4	5	Значение р- значение (хи- квадрат)
Фенотип		Мультимор- бидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболи- ческий (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низкофункци- ональный (N=175)	
Показатель		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Проживание большую часть жизни	В селе	87 (5,7%)	19 (6,7%)	6 (2,3%)	14 (6,8%)	22 (15,8%)	$3 \cdot 10^{-4}$
	В городе	1418 (94,3%)	264 (93,3%)	253 (97,7%)	191 (93,2%)	117 (84,2%)	
Образование	Начальное и ниже	94 (5,8%)	27 (8,7%)	18 (6,6%)	35 (15,2%)	23 (13,2%)	$3,46 \cdot 10^{-7}$
	Неполное среднее	197 (12,3%)	23 (7,4%)	36 (13,2%)	36 (15,6%)	28 (16,1%)	
	Полное среднее	271 (17%)	46 (14,9%)	48 (17,7%)	56 (24,2%)	32 (18,4%)	
	ПТУ	135 (8,4%)	25 (8,1%)	15 (5,5%)	13 (5,6%)	4 (2,3%)	

Кластер		1	2	3	4	5	Значение р- значение (хи- квадрат)
Фенотип		Мультимор- бидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболи- ческий (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низкофункци- ональный (N=175)	
Показатель		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	Техникум	278 (17,4%)	38 (12,3%)	44 (16,2%)	30 (13%)	27 (15,5%)	
	Неполное высшее	23 (1,4%)	3 (1%)	6 (2,2%)	1 (0,4%)	4 (2,3%)	
	Высшее	557 (35%)	140 (45,3%)	93 (34,2%)	55 (23,8%)	53 (30,5%)	
	Ученая степень	43 (2,7%)	7 (2,3%)	12 (4,4%)	5 (2,2%)	3 (1,7%)	
Характер работы	Преимущественно физическая	370 (23,3%)	78 (25,6%)	62 (22,9%)	83 (35,8%)	54 (31,2%)	0,018
	Преимущественно умственная	582 (36,7%)	120 (39,3%)	111 (41%)	71 (30,6%)	67 (39,6%)	

Кластер		1	2	3	4	5	Значение р- значение (хи- квадрат)
Фенотип		Мультимор- бидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболи- ческий (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низкофункци- ональный (N=175)	
Показатель		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	Умственная и физическая	636 (40%)	107 (35,1%)	98 (36,1%)	78 (33,6%)	48 (28,4%)	1,6 ¹⁰⁻⁹
Доход на пике профессионально й деятельности	Низкий	109 (7,2%)	26 (9,2%)	16 (6,2%)	32 (15,6%)	28 (20,3%)	
	Средний	1235 (82%)	201 (71%)	211 (81,5%)	153 (74,6%)	87 (63%)	
	Высокий	162 (10,8%)	56 (19,8%)	32 (12,3%)	20 (9,8%)	23 (16,7%)	
Хобби в течение жизни	Нет	832 (56,1%)	182 (65%)	129 (49,6%)	140 (69,3%)	79 (58,1%)	0,002
	Да	652 (43,9%)	98 (35%)	131 (50,4%)	62 (30,7%)	57 (41,9%)	

Анализ годовой выживаемости

Данные о исходах в течение одного года были получены по 962 участникам. На основании этих данных были построены кривые выживаемости, представленные на рисунке 18. При этом характер кривых, полученных для разных фенотипических групп (рис. 18), достоверно различен ($p=1,4 \cdot 10^{-6}$). Наибольшее количество выживших в течение одного года (90,4%) было зарегистрировано в группе долгожителей сохранного фенотипа, что ожидаемо. Все фенотипы, у которых наблюдалась СА, имели схожую динамику выживаемости в первые 100–110 дней после обследования, однако к концу периода наблюдения стали заметны различия: до 365-го дня после включения в исследование дожило 82,4% долгожителей с метаболическим фенотипом, 77,4% с мультиморбидным, 72,6% с континивным и 67% с низкофункциональным фенотипом.

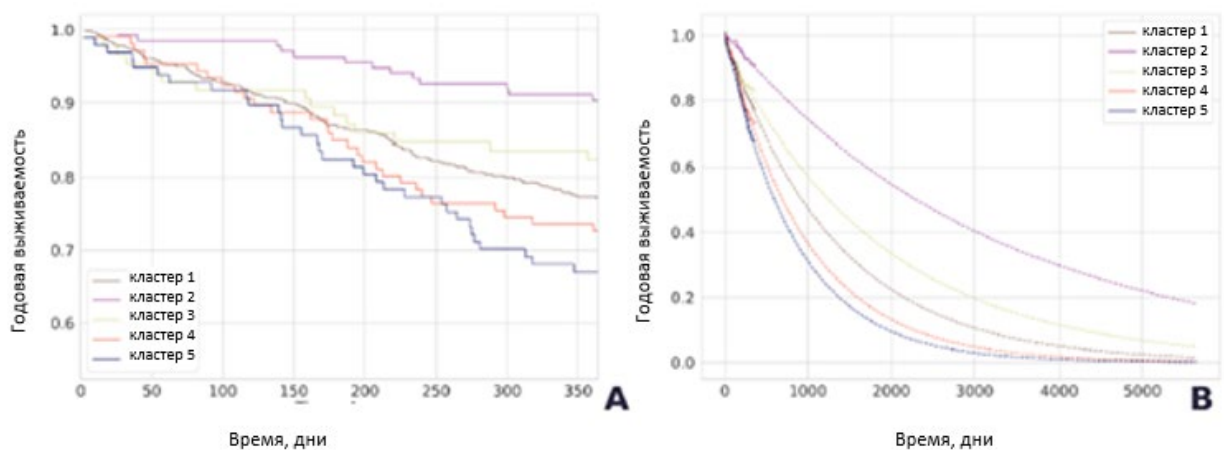


Рисунок 18. Годовая выживаемость в разных кластерах. А — реальные данные; В — результаты экстраполяции.

Кривые выживаемости описывались экспонентами. Коэффициенты детерминации, описывающие качество аппроксимации, оказались следующими: 0,899 для сохранного фенотипа (кластер 1), 0,996 для мультиморбидного фенотипа (кластер 1), 0,953 для метаболического фенотипа (кластер 3), 0,978 для когнитивного фенотипа (кластер 4) и 0,949 для низкофункционального фенотипа (кластер 5). Путем экстраполяции полученных кривых, была спрогнозирована медианная выживаемость при каждом фенотипе. Среди долгожителей сохранного фенотипа она составила 2300 дней, метаболического фенотипа — 1249 дней,

мультиморбидного фенотипа — 926 дней, когнитивного фенотипа — 694 дня и низкофункционального фенотипа — 597 дней.

Прицельный подход к кластеризации позволил не только распознать клинически значимые фенотипы старения, но и предложить перспективу применения разработанного калькулятора в реальной гериатрической практике. В этом исследовании было обнаружено 5 фенотипов старения, один из которых включал в себя сохранных долгожителей без астении (сохранный фенотип), а четыре других (мультиморбидный, метаболический, когнитивный и низкофункциональный фенотипы) — хрупких пациентов с другими заболеваниями и нарушениями. Ниже представлено более подробное описание каждого из выделенных фенотипов.

Сохранный фенотип

К сохранным фенотипу (кластер 2 в исследуемой выборке) относятся лица с показателями КБТФФ менее 8 баллов, что было ключевым условием включения в данную группу. Это условно высокофункциональные лица с благоприятными показателями по всем гериатрическим шкалам. При этом среди них может встречаться незначительное количество лиц с такими заболеваниями, как ХОБЛ, онкологические заболевания, СД 2-го типа и даже деменция. Наличие ССЗ в целом характерно для 96% всей выборки долгожителей, поэтому распространенность этой группы заболеваний высока даже в сохранном кластере. Однако, несмотря на наличие указанных заболеваний, долгожители сохранного фенотипа самостоятельны и не нуждаются в помощи окружающих в повседневной жизни. Высокие значения индексов Бартел (более 85) и Лоутона (не менее 4) также являются определяющими для сохранного фенотипа. У представителей данной группы наблюдается наилучшая выживаемость (медиана выживаемости составляет 2300 дней с момента обследования), что ожидаемо. Группа долгожителей сохранного фенотипа в исследуемой выборке характеризуется относительно высоким процентом мужчин. Известно, что женщины в целом чаще доживают до 90 лет, однако сохраняют гораздо более низкую функциональность, в то время как

дожившие до этого возраста мужчины, как правило, имеют более высокие показатели состояния здоровья [108].

В данный кластер были включены пациенты без СА, сохранившие высокий уровень функциональной активности, и условно здоровые лица с наиболее благоприятными результатами оценки по гериатрическим шкалам. Средний балл в батерее тестов SSPB в данном кластере составил 9,00 (8,00–10,00), что в большинстве случаев свидетельствует о преастении, в то время как у представителей других фенотипов было выявлено наличие СА. Пациенты сохранного фенотипа характеризовались независимостью или наличием легкой зависимости от помощи окружающих, при среднем значении индекса Бартел 95,00 балла (90,00–100,00). Кроме того, у данных пациентов было выявлено минимальное, по сравнению с другими кластерами, снижение инструментальной активности (индекса Лоутона): средний результат составил 5,00 балла (4,00–7,00).

Указанные характеристики, а также сохраненный когнитивный статус (26,00 балла по MMSE [24,00–28,00]), статус питания (11,00 балла по MNA-SF [9,00–12,00]) и полное отсутствие потребности в социальном уходе (0,00 балла по шкале оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода [0,00–1,00]) позволяют признать данную траекторию старения «идеальной» для долгожителей.

Интересные особенности были выявлены и при анализе лабораторных показателей. Например, содержание общего билирубина находилось в пределах нормы во всех кластерах, однако у представителей сохранного фенотипа наблюдались более высокие значения этого показателя: 10,50 мкмоль/л (7,45–14,22). Содержание холестерина ЛПВП и тестостерона также было выше, чем в других кластерах. В пределах нормы находились значения соотношения альбумина/креатинина в моче (23,00 мг/г [11,00–47,50]), что сопоставимо со значениями у пациентов мультиморбидного фенотипа (см. табл. 20).

Таблица 20. Сравнение показателей физикального осмотра и лабораторных анализов в группах с разными фенотипами (только значимые)

Кластер	1	2	3	4	5	Значение p (критерий Крускала)
Фенотип	Мультиморбидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболический (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низко- функциональный (N=175)	
Показатель	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
Показатели объективного статуса						
Динамометрия справа	13,00 [10,00–16,00]	13,00 [10,00–18,50]	13,00 [10,00–16,50]	10,00 [7,00–13,50]	7,50 [4,00–11,50]	4,9*10 ⁻⁴⁶
Динамометрия слева	12,00 [9,00–15,05]	13,50 [9,00–18,00]	12,00 [9,00–16,00]	9,00 [7,00–12,00]	6,25 [3,50–10,00]	1,3*10 ⁻⁵²
Систолическое АД	135,00 [126,00–146,00]	138,00 [127,00–150,00]	135,50 [127,00–148,75]	130,00 [120,00–150,00]	130,00 [110,00–140,00]	3,1*10 ⁻⁵
ИМТ	25,50 [23,40–28,30]	24,80 [23,10–27,60]	26,60 [24,20–30,40]	25,15 [22,92–27,70]	24,20 [21,00–27,50]	1,7*10 ⁻⁸
Окружность талии	92,00 [86,00–98,00]	92,00 [82,00–98,00]	95,00 [87,00–103,00]	89,50 [80,00–98,00]	90,00 [79,00–98,00]	2,1*10 ⁻⁵
13В-Т (билирубин общий)	8,90 [6,67–12,40]	10,50 [7,45–14,22]	8,25 [6,50–11,17]	8,90 [6,90–12,60]	8,30 [6,40–11,15]	6,8*10 ⁻⁴
1631NTP (NT-proBNP)	621,50 [310,00–1489,00]	507,00 [256,00–1093,00]	546,50 [302,00–1130,75]	740,00 [390,00–1669,00]	787,00 [368,50–1774,75]	0,007

Кластер	1	2	3	4	5	Значение p (критерий Крускала)
Фенотип	Мультиморбидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболический (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низко- функциональный (N=175)	
Показатель	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
16GLU (глюкоза)	5,00 [4,50–5,60]	5,10 [4,60–5,70]	5,80 [5,00–7,57]	5,10 [4,70–5,70]	4,90 [4,50–5,70]	2,4*10 ⁻²⁰
172INS (инсулин)	6,60 [4,60–10,17]	7,20 [4,90–11,10]	7,20 [4,93–11,53]	6,60 [4,40–11,20]	5,15 [3,60–8,72]	2,9*10 ⁻⁴
174S-C (соматомедин C)	99,40 [77,93–131,55]	105,75 [81,80–136,03]	109,80 [88,10–144,20]	99,70 [78,62–133,38]	90,85 [65,58–124,75]	2,6*10 ⁻⁴
18HbA1 (HbA1c)	5,60 [5,40–5,90]	5,60 [5,40–5,90]	6,30 [5,70–7,15]	5,60 [5,30–5,80]	5,50 [5,30–5,80]	2,8*10 ⁻⁴⁴
22CRE (креатинин)	86,00 [72,25–105,75]	88,00 [75,00–108,00]	87,00 [72,00–105,75]	88,00 [73,00–109,00]	76,00 [61,00–100,25]	0,005
28TP (общий белок)	69,00 [64,00–74,00]	69,00 [65,00–74,00]	70,00 [64,00–74,00]	69,00 [66,00–74,00]	67,00 [61,00–71,00]	0,03
29A1 (альфа-1-глобулины)	3,10 [2,80–3,50]	3,00 [2,70–3,30]	3,10 [2,80–3,50]	3,20 [2,80–3,60]	3,30 [3,00–3,70]	3,9*10 ⁻⁵
30TG (триглицериды)	1,15 [0,89–1,48]	1,12 [0,89–1,54]	1,31 [0,96–1,81]	1,14 [0,87–1,49]	1,16 [0,84–1,49]	0,004
32HDL (холестерин-ЛПВП)	1,25 [1,05–1,53]	1,27 [1,01–1,57]	1,15 [0,94–1,45]	1,26 [1,07–1,51]	1,11 [0,96–1,36]	1,3*10 ⁻⁵

Кластер	1	2	3	4	5	Значение p (критерий Крускала)
Фенотип	Мультиморбидный (N=1602)	Сохранный (N=309)	Метаболический (N=272)	Когнитивный (N=234)	Низко- функциональный (N=175)	
Показатель	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
51FERR (ферритин)	62,00 [32,00–112,50]	70,00 [36,50–121,00]	60,00 [30,00–115,00]	65,50 [34,25–118,50]	97,00 [41,00–175,00]	0,037
53FT3 (свободный Т3)	3,60 [3,20–4,00]	3,70 [3,30–4,00]	3,50 [3,10–3,80]	3,60 [3,20–3,90]	3,40 [2,90–3,80]	$1,2 \cdot 10^{-5}$
5PLT (тромбоциты)	220,00 [183,00–266,75]	205,00 [171,75–244,50]	219,00 [177,00–278,00]	225,00 [184,00–279,00]	226,00 [181,00–274,00]	0,025
8ALT (ААТ)	11,00 [9,00–15,00]	12,00 [10,00–16,00]	12,00 [9,00–16,00]	11,00 [8,00–15,00]	9,50 [7,00–14,00]	$1 \cdot 10^{-4}$
928VD3 (25-ОН витамин D)	9,00 [6,00–14,00]	11,00 [7,00–16,00]	9,00 [6,00–14,00]	8,00 [5,00–11,00]	7,00 [5,00–11,00]	$5,1 \cdot 10^{-12}$
9AST (ААТ)	18,00 [15,00–21,00]	18,00 [16,00–21,00]	16,00 [14,00–20,00]	17,00 [15,00–22,00]	16,00 [14,00–19,00]	$4,6 \cdot 10^{-6}$
ALB-PF (альбумин)	38,40 [35,40–41,30]	39,50 [35,90–42,10]	38,80 [35,90–41,40]	38,40 [34,70–41,00]	35,00 [32,18–38,00]	$3,8 \cdot 10^{-17}$
ALB/CRU (соотношение альбумин/креатинин в моче)	22,00 [12,00–45,75]	23,00 [11,00–47,50]	34,00 [16,00–67,50]	31,00 [14,00–62,00]	35,00 [16,00–82,00]	0,007

Сокращения: Me — медиана; Q — квартиль.

Низкое содержание 25-ОН витамина D наблюдался при всех фенотипах, однако у пациентов сохранного фенотипа значения немного выше (11,00 нг/мл [7,00–16,00]). Повышение содержания N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа (*англ.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) до 507,00 пг/мл [256,00–1093,00]) наблюдалось даже у представителей сохранного фенотипа, что объясняется высокой распространенностью ССЗ в общей выборке. Однако указанное повышение было умеренным, при этом в некоторых случаях значения находились в референтных пределах.

Интересным результатом у пациентов данного кластера стало выявление умеренного повышения концентрации инсулина (7,20 мкМЕ/мл [4,90–11,10]), что позволяет предположить протективный эффект умеренно выраженной инсулинорезистентности в данной популяции. Кроме того, у пациентов сохранного фенотипа были отмечены высокие значения содержания ферритина (70,00 нг/мл [36,50–121,00]), которое среди всех фенотипов с астенией, кроме низкофункционального, был ниже.

Мультиморбидный фенотип

К долгожителям мультиморбидного фенотипа (кластер 1 в исследуемой выборке) также относятся пациенты с высокой функциональностью, однако имеющие признаки старческой астении (оценка в батарее тестов SPPB менее 8 баллов). Среди них также преобладают пациенты с ССЗ, а также встречаются лица с ХОБЛ, онкологическими заболеваниями, СД и деменцией. Интересно, что мультиморбидный фенотип в исследуемой выборке оказался наиболее многочисленным: в данный кластер вошли 1663 (49%) пациента.

Наличие СА у лиц с данным фенотипом подтверждалось результатами оценки с помощью батареи тестов SPPB (4,00 балла [2,00–6,00]). Кроме того, у многих пациентов наблюдались додементные когнитивные нарушения (24,00 балла по шкале MMSE [22,00–27,00]), которые стали причиной увеличения потребности в помощи при выполнении повседневных действий (среднее значение

индекса Бартел — 85,00 балла [75,00–90,00]). Снижение функциональной активности у пациентов мультиморбидного фенотипа не сопровождалось выраженным нарушением статуса питания (10,00 балла по шкале MNA-SF [9,00–11,00]), снижением показателей динамометрии (13,00 кг [10,00–16,00]) и ИМТ (25,50 кг/м² [23,40–28,30]). Потребность в социальном уходе у пациентов кластера 0 была низкой, несмотря на умеренную зависимость от помощи окружающих (1,00 балла по шкале оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода [0,00–2,00]).

Как и в других кластерах, у пациентов мультиморбидного фенотипа наблюдалось повышение содержания NT-proBNP (621,50 пг/мл [310,00–1489,00]) и снижение концентрации 25-ОН витамина D (9,00 нг/мл [6,00–14,00]) (см. табл. 19). Результаты по данным показателям были хуже, чем у представителей сохранного фенотипа, но одними из лучших среди кластеров, куда входили пациенты с СА; сопоставимыми данные показатели были лишь со значениями, полученными у пациентов метаболического кластера. Значения соотношения альбумина/креатинина в моче (22,00 мг/г [12,00–45,75]) были в пределах нормы, что сопоставимо с результатами у пациентов сохранного кластера.

Метаболический фенотип

К метаболическому фенотипу (кластеру 3 в исследуемой выборке) относятся лица, у которых основным характерным заболеванием, помимо ССЗ и СА, является СД 2-го типа. Данный кластер включал 149 (29%) пациентов.

Согласно результатам оценки по гериатрическим шкалам в рамках КГО, по своим характеристикам данный кластер был схож с мультиморбидным фенотипом. Значимым отличием были более высокие значения ИМТ у представителей метаболического фенотипа (26,60 кг/м² [24,20–30,40]). Кроме того, у данных пациентов были выявлены более высокие значения окружности талии (95,00 см [87,00–103,00]), однако при попарном сравнении кластеров статистически значимое влияние данного показателя не выявлено.

Результаты динамометрии (13,00 кг [10,00–16,50]) и оценки статуса питания (10,00 баллов по MNA-SF [9,00–11,00]) были одними из самых высоких среди

значений, полученных во всех кластерах, однако не достигали общепринятой нормы, что в совокупности с высокими значениями ИМТ позволяет предположить высокую распространенность саркопенического ожирения среди пациентов данного кластера. Кроме того, у данных пациентов наблюдались самые низкие значения содержания тестостерона среди кластеров, что относится к прогностическим факторам развития саркопении. При этом лабораторные исследования позволили установить наличие у пациентов метаболического фенотипа высокого содержания соматомедина С (109,80 нг/мл [88,10–144,20]), миокина, противодействующего провоспалительным сигнальным молекулам и снижающего риск развития саркопении. Помимо этого, об отсутствии значимого влияния воспалительных процессов на состояние пациентов метаболического фенотипа по сравнению с пациентами других фенотипов свидетельствует самое низкое содержание ферритина (60,00 нг/мл [30,00–115,00]).

Отдельно стоит упомянуть результаты анализа углеводного обмена в данном кластере, в котором пациенты отличались от остальных повышенными значениями концентрации глюкозы (5,80 ммоль/л [5,00–7,57]) и инсулина (7,20 мкМЕ/мл [4,93–11,53]) в крови, что было ожидаемым. Интересно, что при анализе к метаболическому фенотипу были отнесены все пациенты с содержанием гликированного гемоглобина (HbA1C) более 6%, однако при кластеризации данный показатель не учитывался.

Кроме того, характерным для этого кластера было нарушение липидного обмена: самые высокие среди всех кластеров значения содержания триглицеридов (1,31 ммоль/л [0,96–1,81]) и одни из самых низких значений содержания холестерина ЛПВП (1,15 ммоль/л [0,94–1,45]). Еще одним статистически значимым отличием метаболического фенотипа от мультиморбидного были высокие значения соотношения альбумина/креатинина в моче: среднее значение этого показателя в данном кластере составило 34,00 мг/г [16,00–67,50] ($p = 0,047$). Это позволяет предположить высокую распространенность диабетической нефропатии среди данных пациентов, учитывая, что у большей доли участников метаболического фенотипа присутствовал СД 2-го типа.

Когнитивный фенотип

Важно отметить, что у определенной части долгожителей во всех кластерах, выделенных в настоящем исследовании, имелась деменция Когнитивный фенотип (кластер 4 в исследуемой выборке) включал в себя только тех долгожителей, у которых деменция была самостоятельным заболеванием, не ассоциированным с другими гериатрическими синдромами.

К когнитивному фенотипу были ожидаемо отнесены пациенты с самыми низкими среди всех кластеров значениями по шкале MMSE, со средней оценкой 16,00 балла [14,00–18,00], что соответствует деменции умеренной степени выраженности. По шкале FAB средний результат составил 8,00 балла [6,00–11,00], что соответствует лобной дисфункции. При этом стоит обратить внимание, что у пациентов низкофункционального фенотипа количество баллов по данной шкале было меньше. Вероятно, это связано с тем, что к когнитивному фенотипу были отнесены участники, у которых деменция не была ассоциирована с другими гериатрическими синдромами и сопутствующими заболеваниями, а являлась самостоятельным заболеванием. Характерным для данных пациентов также было снижение функционального статуса: средняя оценка в батарее тестов SPPB составила 2,00 балла [1,00–3,00]. При этом значения индекса Бартел свидетельствовали о наличии умеренной зависимости от помощи окружающих (среднее значение 70,00 балла [60,00–85,00]), а инструментальная активность у пациентов когнитивного фенотипа была выражено снижена (среднее значение индекса Лоутона составило 2,00 балла [1,00–4,00]).

Помимо снижения функционального и когнитивного статусов, характерным было снижение статуса питания (9,00 балла по шкале MNA-SF [7,00–10,00]), сопровождающееся высоким риском развития или выявлением мальнутриции и саркопении (средний результат динамометрии — 10,00 кг [7,00–13,50]). По шкале оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода (2,00 балла [1,00–4,12]) было выявлено снижение способности к самообслуживанию и наличие потребности в частичной помощи при выполнении повседневных бытовых действий.

Значимой особенностью результатов лабораторных исследований в данном кластере является самое высокое среди всех фенотипов содержание гомоцистеина.

Кроме того, в отношении данного фенотипа стоит отметить одни из самых низких значений концентрации 25-ОН витамина D (8,00 нг/мл [5,00–11,00]) и высокое содержание NT-proBNP (740,00 пг/мл [390,00–1669,00]). Интересной особенностью также было высокое содержание холестерина ЛПВП (1,26 ммоль/л [1,07–1,51]), сопоставимое со значениями данного показателя у долгожителей сохранного фенотипа.

Низкофункциональный фенотип

Низкофункциональный фенотип (кластер 5 в исследуемой выборке) включает лиц с выраженной старческой астенией (менее 2 баллов в батарее тестов SPPB) и сильной зависимостью от помощи окружающих.

К низкофункциональному фенотипу были отнесены пациенты с наименьшими баллами по гериатрическим шкалам и выраженными изменениями анализируемых лабораторных показателей. Мобильность данных пациентов была полностью ограничена: средний результат оценки в батарее тестов SPPB составил 0,00 балла (лежачие пациенты). Лица с низкофункциональным фенотипом были полностью зависимы от помощи окружающих (индекс Бартел составил 25,00 балла [15,00–35,00]) при практически полной невозможности выполнения инструментальной активности (индекс Лоутона — 1,00 балла [0,00–1,00]). Ограничение мобильности и возможности выполнять бытовые действия приводит у таких пациентов к развитию мальнутриции (7,00 балла по шкале MNA-SF [5,00–9,00]) и саркопении, о чем свидетельствуют самые низкие среди всех кластеров результаты динамометрии (7,50 кг [4,00–11,50]) и ИМТ (24,20 кг/м² [21,00–27,50]).

Средний результат оценки по шкале MMSE, характерный для долгожителей низкофункционального фенотипа, был сопоставим с таковым у пациентов когнитивного фенотипа (17,00 балла [11,00–23,50]), однако по шкале FAB у данных пациентов было меньшее количество баллов (6,00 балла [3,00–11,00]), что свидетельствует о более выраженной лобной дисфункции. Все вышеперечисленное

позволяет сделать вывод, что пациенты низкофункционального фенотипа требуют постоянного наблюдения и ухода (12,50 балла по шкале оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода [6,00–18,00]), а в некоторых случаях и паллиативной помощи.

Помимо низких результатов динамометрии и ИМТ, о саркопении у данных пациентов свидетельствует низкое содержание тестостерона, соматомедина С (90,85 нг/мл [65,58–124,75]) и 25-ОН витамина D (7,00 нг/мл [5,00–11,00]). Самые низкие значения среди всех кластеров наблюдаются при данном фенотипе и при анализе содержания общего белка (67,00 г/л [61,00–71,00]) и альбумина (35,00 г/л [32,18–38,00]). Ввиду множества тяжелых сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, для таких пациентов также характерно наличие хронической боли и воспалительного процесса, что подтверждается высокими значениями содержания ферритина (97,00 нг/мл [41,00–175,00]), альфа-1-глобулина (3,30 г/л [3,00–3,70]) и NT-proBNP (787,00 пг/мл [368,50–1774,75]).

Кроме того, стоит отметить снижение показателей углеводного обмена по сравнению с долгожителями других фенотипов: содержания глюкозы (4,90 ммоль/л [4,50–5,70]), инсулина (5,15 мкМЕ/мл [3,60–8,72]) и HbA1C (5,50% [5,30–5,80]).

Интересной особенностью также является высокое соотношение альбумина/креатинина в моче (35,00 мг/г [16,00–82,00]) при самых низких значениях креатинина (76,00 мкмоль/л [61,00–100,25]) среди всех кластеров. При попарном сравнении фенотипов выявлено, что для долгожителей низкофункционального фенотипа характерны самые низкие значения активности АЛТ (9,50 МЕ/л [7,00–14,00]), АСТ (16,00 МЕ/л [14,00–19,00]), содержания свободного Т3 (3,40 пмоль/л [2,90–3,80]) и самые высокие значения концентрации холестерина ЛПВП (1,11 ммоль/л [0,96–1,36]) и числа тромбоцитов (226,00 тыс/мкл [181,00–274,00]). Тем не менее данные показатели находятся в референтных пределах.

В качестве валидационной выборки использовались данные о 96 долгожителях, набор которых производился в 2023 году по описанному выше протоколу. Баллы

по гериатрическим шкалам и данные о наличии у участников возраст-ассоциированных заболеваний были переданы на вход калькулятору фенотипов старения. В качестве “решения” калькулятора для каждого участника был выбран кластер, вероятность попадания в который по результатам работы модели оказалась наибольшей. Параллельно вся информация об этих 96 долгожителях была передана врачам-гериатрам амбулаторного и стационарного отделений РГНКЦ, которые выносили решение о наличии у участника определенного фенотипа старения. Затем врачебные заключения сравнивались с результатами работы модели с использованием следующих метрик: accuracy, precision, recall, F-метрика,. Для результатов на валидационной выборке также были построены ROC-кривые по принципу “один-против-остальных”.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить возможность выделения клинических вариантов (фенотипов) СА, которые отличаются по основным клиническим, лабораторным, социально-демографическим признакам и проводимой терапии. Было обнаружено, что наличие различных фенотипов СА связано с гетерогенностью данного заболевания и обуславливает отличия ответа на терапию, что позволяет повысить качество диагностики данного заболевания и обеспечить более персонифицированный подход к лечению этой категории пациентов. Описание фенотипов СА указывает на необходимость их дальнейшего изучения с использованием современных методов анализа данных и научной базы доказательной медицины.

Таблица 21. Результаты попарного сравнения кластеров по отдельным показателям

Сравниваемые кластеры	1 и 2	1 и 3	1 и 4	1 и 5	2 и 3	2 и 4	2 и 5	3 и 4	3 и 5	4 и 5
Показатель	Значение p при попарном сравнении (критерий Манна — Уитни) с поправкой на множественную проверку гипотез									
MMSE	$1,3 \cdot 10^{-8}$	0,026	$2,3 \cdot 10^{-121}$	$1,5 \cdot 10^{-36}$	$1,8 \cdot 10^{-10}$	$5,2 \cdot 10^{-77}$	$2,9 \cdot 10^{-34}$	$1,1 \cdot 10^{-48}$	$3,7 \cdot 10^{-15}$	1
FAB	1	1	$8,6 \cdot 10^{-52}$	$2,7 \cdot 10^{-42}$	0,36	$5,7 \cdot 10^{-38}$	$4,5 \cdot 10^{-32}$	$6,7 \cdot 10^{-24}$	$1,5 \cdot 10^{-22}$	1
MNA-SF	0,77	1	$1,1 \cdot 10^{-15}$	$5,4 \cdot 10^{-41}$	1	$2,3 \cdot 10^{-16}$	$2,0 \cdot 10^{-33}$	$8,9 \cdot 10^{-9}$	$1,7 \cdot 10^{-27}$	$6 \cdot 10^{-9}$
Динамометрия справа	1	1	$1,6 \cdot 10^{-14}$	$1,2 \cdot 10^{-34}$	1	$2,8 \cdot 10^{-10}$	$5,4 \cdot 10^{-25}$	$4,2 \cdot 10^{-7}$	$5,5 \cdot 10^{-21}$	$2,4 \cdot 10^{-6}$
Динамометрия слева	1	1	$8,5 \cdot 10^{-16}$	$5,7 \cdot 10^{-38}$	1	$4,1 \cdot 10^{-14}$	$1,5 \cdot 10^{-30}$	$2,3 \cdot 10^{-7}$	$6,1 \cdot 10^{-23}$	$1 \cdot 10^{-7}$
SPPB	$5,6 \cdot 10^{-164}$	0,149	$2,9 \cdot 10^{-23}$	$2,2 \cdot 10^{-74}$	$9,4 \cdot 10^{-95}$	$1,6 \cdot 10^{-87}$	$3,1 \cdot 10^{-74}$	$6 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-45}$	$2,1 \cdot 10^{-25}$
Индекс Бартел	$4,4 \cdot 10^{-43}$	1	$3,9 \cdot 10^{-22}$	$2,2 \cdot 10^{-103}$	$6,4 \cdot 10^{-35}$	$1,7 \cdot 10^{-50}$	$2,5 \cdot 10^{-73}$	$1,4 \cdot 10^{-8}$	$6,5 \cdot 10^{-69}$	$9 \cdot 10^{-64}$
Индекс Лоутона	$1,5 \cdot 10^{-27}$	1	$1,6 \cdot 10^{-21}$	$1,9 \cdot 10^{-79}$	$3,4 \cdot 10^{-20}$	$5 \cdot 10^{-35}$	$4,3 \cdot 10^{-64}$	$8 \cdot 10^{-9}$	$2,6 \cdot 10^{-47}$	$1,6 \cdot 10^{-15}$
GDS-5	0,617	1	$6,5 \cdot 10^{-18}$	$2,2 \cdot 10^{-37}$	0,002	$6 \cdot 10^{-21}$	$1,9 \cdot 10^{-35}$	$2,4 \cdot 10^{-5}$	$2,9 \cdot 10^{-19}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$
Шкала оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода	$1,5 \cdot 10^{-18}$	1	$7,1 \cdot 10^{-21}$	$7,4 \cdot 10^{-95}$	$1,9 \cdot 10^{-12}$	$1,3 \cdot 10^{-34}$	$2,3 \cdot 10^{-72}$	$5,3 \cdot 10^{-10}$	$1,1 \cdot 10^{-59}$	$7,2 \cdot 10^{-42}$
Систолическое АД	1	1	1	$1 \cdot 10^{-5}$	1	1	$3,6 \cdot 10^{-5}$	1	0,001	0,075
Диастолическое АД	1	1	1	0,193	1	1	0,339	1	0,186	0,018
ИМТ	1	0,002	1	0,002	$5,6 \cdot 10^{-4}$	1	0,962	0,007	$2,8 \cdot 10^{-7}$	1
Окружность талии	1	0,09	0,068	1	0,047	1	1	$1 \cdot 10^{-4}$	0,125	1

Сравниваемые кластеры	1 и 2	1 и 3	1 и 4	1 и 5	2 и 3	2 и 4	2 и 5	3 и 4	3 и 5	4 и 5
Показатель	Значение p при попарном сравнении (критерий Манна — Уитни) с поправкой на множественную проверку гипотез									
Билирубин общий	0,016	1	1	1	0,001	1	0,006	1	1	1
Гомоцистеин	1	1	0,01	1	1	0,006	1	7,8[^]10⁻⁴	1	1
NT-proBNP	1	1	1	1	1	0,037	0,157	0,546	1	1
Глюкоза	1	1,7[^]10⁻²¹	1	1	4,2[^]10⁻⁹	1	1	9,3[^]10⁻⁷	3,2[^]10⁻⁸	1
Инсулин	1	1	1	0,018	1	1	0,001	1	2,5[^]10⁻⁴	0,422
Соматомедин С	1	0,027	1	1	1	1	0,054	1	0,001	1
HbA1c (гликированный Hb)	1	5,5[^]10⁻⁴¹	1	0,068	7,5[^]10⁻²³	1	0,104	5,3[^]10⁻²⁴	5[^]10⁻²²	1
Креатинин	1	1	1	0,005	1	1	0,002	1	0,185	0,017
Общий белок	1	1	1	0,024	1	1	0,011	1	0,249	0,074
Альфа-1-глобулины	1	1	1	0,028	1	0,012	1,2[^]10⁻⁴	1	0,145	1
Триглицериды	1	4,7[^]10⁻⁴	1	1	0,312	1	1	0,024	0,607	1
Холестерин липопротеинов высокой плотности	1	0,004	1	0,003	0,149	1	0,067	1	1	0,466
Ферритин	1	1	1	0,012	1	1	1	1	0,114	1
Т3 свободный	1	1	1	0,001	0,03	1	1,6[^]10⁻⁵	1	1	0,069
Тромбоциты	0,038	1	1	1	1	0,020	0,605	1	1	1

Сравниваемые кластеры	1 и 2	1 и 3	1и 4	1 и 5	2 и 3	2 и 4	2 и 5	3 и 4	3 и 5	4 и 5
Показатель	Значение p при попарном сравнении (критерий Манна — Уитни) с поправкой на множественную проверку гипотез									
Тестостерон	6,7¹⁰⁻⁴	1	1	1	1,5¹⁰⁻⁵	0,043	8,2¹⁰⁻⁵	1	1	1
Аланинаминотрансфераза	1	1	1	0,004	1	1	6,6¹⁰⁻⁵	1	0,03	1
25-ОН витамин D	0,004	1	0,01	4¹⁰⁻⁴	1	1,1¹⁰⁻⁷	2,4¹⁰⁻⁸	0,091	0,005	1
Альбумин в моче (концентрация)	1	1	1	0,14	1	1	0,843	1	1	1
Аспартатаминотрансфераза	1	0,022	1	0,002	0,009	1	3¹⁰⁻⁴	1	1	0,674
Альбумин	0,665	1	1	2¹⁰⁻¹⁴	1	0,229	1,7¹⁰⁻¹⁶	1	2,8¹⁰⁻¹²	2,6610⁻⁶
Соотношение альбумина/креатинина в моче	1	0,047	1	1	1	1	1	1	1	1
Моноциты. %	1	0,095	1	0,001	0,001	0,127	8,9¹⁰⁻⁶	1	1	1

3.3. Прогноз утраты автономности по результатам скрининга старческой астении в трехлетнем ретроспективном исследовании

Определение прогностических факторов утраты автономности проводили в различных группах. Описание исследуемых групп в данной главе построено по единому плану: вначале дается общая характеристика выборки, после чего приводятся факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами по данным однофакторного анализа, а затем — независимые прогностические факторы, выявленные с помощью многофакторного анализа. В первой группе выполняли оценку прогноза утраты автономности и риска смерти на основании скрининга на СА у мультиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста в ретроспективном 3-летнем исследовании путем анализа данных пациентов, обратившихся в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Диагностический центр № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 15.01.2015 г. по 21.01.2018 г.; всего за период проведения исследования было зарегистрировано 5678 пациентов, прошедших скрининг «Возраст не Помеха» с определением наличия хронических возраст-ассоциированных заболеваний и СА. Критериями включения были возраст 65 лет и старше, наличие трех и более ХНИЗ по данным амбулаторной карты и информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Средний возраст участников составил $71,0 \pm 0,1$ года; 72,4% участников были женского пола. Через 3 года была проведена оценка утраты автономности и снижения функционального статуса путем определения индекса Бартел (менее 60 баллов). Основная группа пациентов, сохраняющих автономность, включала 4346 (76,5%) человек. В группу с утратой автономности вошли 1332 (23,5%) человека. В группе участников с утратой автономности были более пожилые пациенты, более низкий процент женщин, более высокий процент курильщиков и число заболеваний с более высокой распространенностью ИМ и ХОБЛ (см. табл. 22).

По сравнению с пациентами основной группы, у пациентов с утратой автономности в начале исследования чаще наблюдались снижение массы тела, падения, депрессивное настроение, проблемы с памятью и вниманием (см. табл. 22). Количество ослабленных пациентов в группе с утратой автономности почти двукратно превышало таковое в основной группе (42% и 26% соответственно, $p < 0,0001$).

Таблица 22. Клинико-демографические характеристики, структура заболеваемости и результаты КГО в группах пациентов пожилого и старческого возраста без утраты автономности и с утратой автономности

Показатель	Основная группа n=4346	Группа пациентов с утратой автономности n=1332	Значение p
Средний возраст, лет	70,6±0,10	72,5±0,21	<0,001
Женский пол, , n (%)	3200 (74)	908 (68)	<0,001
Курильщики, , n (%)	333 (8)	143 (11)	0,003
Коморбидные состояния M±SD	3,3±0,1	3,4±0,02	0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	4313 (99,2)	1323 (99,3)	0,75
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	246 (5,7)	97 (7,3)	0,03
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	1439 (33,1)	451 (33,9)	0,62
Бронхиальная астма, n (%)	357 (8,2)	112 (8,4)	0,82
ХОБЛ, n (%)	177 (4,1)	73 (5,5)	0,82
Старческая астения, n (%)	1101 (26)	416 (42)	<0,0001
Снижение массы тела, n (%)	414 (12)	160 (16)	<0,001
Снижение слуха и зрения, n (%)	1352 (38)	389 (40)	0,41
Падения, n (%)	645 (18)	228 (23)	<0,001
Снижение настроения, n (%)	1564 (45)	489 (50)	0,0014
Нарушение памяти, внимания, n (%)	1686 (48)	507 (52)	0,022

Недержание мочи, n (%)	499 (14)	162 (17)	0,066
Нарушение мобильности, n (%)	948 (27)	309 (32)	0,003

Сокращения: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Для выявления влияния гериатрических синдромов, возраст-ассоциированных заболеваний, курения, пола и возраста на риск утраты автономности была создана логит-модель (см. табл. 23). Лучшая модель, сгенерированная с применением прямого и обратного пошаговых алгоритмов (оба из которых дали идентичные результаты), включала только четыре фактора. Прогностическая сила модели была небольшой, но практически соответствовала полной модели ($AUC = 0,61$ и $AUC = 0,62$ соответственно), поэтому в анализ была включена только лучшая модель. Показатели прогностической силы модели на валидационных выборках были почти одинаковыми (диапазон $AUC = 0,59–0,64$ для разных выборок). Оптимальные показатели чувствительности и специфичности, определенные по ROC-кривым, составили 65% и 52% соответственно.

Согласно модели риск перехода в маломобильную группу увеличивался на 4% за один год жизни ($p < 0,001$); мужчины были более уязвимы с этой точки зрения, при этом у них наблюдался повышенный риск утраты мобильности на 50% ($p < 0,001$). Риск развития маломобильности при депрессии был на 27% выше ($p < 0,001$). Среди указанных хронических заболеваний риск утраты функциональной активности в течение трех лет наблюдения увеличивался только в связи с ИМ. В то же время наличие СА имело особое значение, поскольку приводило к росту риска перехода в группу с утратой автономности на 67% ($p < 0,001$) (см. табл. 23).

Таблица 23. Результат построения логит-модели, определяющий влияние каждого из ГС на вероятность утраты автономности

Фактор	ОШ	95% ДИ		Значение p
		Нижняя граница	Верхняя граница	

Старческая астенция	1,663	1,399	1,976	<0,001
Мужской пол	1,495	1,275	1,752	<0,001
Инфаркт миокарда	1,420	1,092	1,845	0,009
Депрессивное настроение	1,271	1,075	1,502	0,001
Возраст	1,040	1,029	1,051	0,005

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Кроме того, был проведен анализ данных о смертельных исходах, зарегистрированных в представленной когорте пациентов в течение 3-летнего периода. За 3 года наблюдения умерло 458 (8,1%) пациентов, в том числе 423 (31,8%) пациента из группы с утратой автономности и 35 (0,8%) пациентов из основной группы. В группе участников с утратой автономности в сравнении с группой сохраняющей мобильность характеризовалась большей долей мужчин (32% против 26%), большей долей курильщиков (11% против 8%), большей частотой встречаемости ИБС (7,3% против 5,7%), ХОБЛ (5,5% против 4,1%) и СА (42% против 26%), чем в основной группе (см. табл. 22).

Таблица 24. Распространенность гериатрических синдромов по опроснику «Возраст не помеха» и факторов риска развития ХНИЗ в группе с утратой автономности среди выживших и умерших пациентов

Показатель	Выжившие, n=909*, n (%)	Умершие, n=423*, n (%)	Значение p
Снижение массы тела	103 (16)	57 (18)	0,259
Снижение слуха и зрения	252 (38)	136 (44)	0,078
Падения	165 (25)	63 (20)	0,111
Снижение настроения	342 (52)	146 (47)	0,164
Нарушение памяти, внимания	337 (51)	170 (55)	0,262

Показатель	Выжившие, n=909*, n (%)	Умершие, n=423*, n (%)	Значение p
Недержание мочи	113 (17)	48 (15)	0,529
Снижение мобильности	186 (28)	123 (40)	0,001
Старческая астения	282 (42)	134 (42)	0,84
Курение	216 (25)	132 (33)	0,003
Артериальная гипертензия	903 (99)	420 (99)	0,91
Ишемическая болезнь сердца	59 (6)	38 (9)	0,103
Сахарный диабет 2-го типа	290 (32)	161 (38)	0,03
Бронхиальная астма	76 (8)	36 (9)	0,103
ХОБЛ	40 (4)	33 (8)	0,01
Коморбидность (более 3 ХНИЗ)	297 (33)	161 (38)	0,054

В основной группе снижение мобильности достоверно чаще наблюдалось среди умерших (94% и 27% соответственно, $p=0,001$), чем среди выживших пациентов, а также у участников с ХОБЛ (17% и 4% соответственно, $p=0,001$), чем у пациентов без данного заболевания (см. табл. 25).

Таблица 25. Распространенность гериатрических синдромов по опроснику «Возраст не помеха» и факторов риска развития ХНИЗ в основной группе без утраты автономности среди выживших и умерших пациентов

Показатель	Выжившие, n=4280, n (%)	Умершие, n=35, n (%)	Значение p
Снижение массы тела	413 (16)	1(6)	0,411
Снижение слуха и зрения	1345 (38)	7 (41)	0,411
Падения	641 (18)	2 (12)	0,480

Показатель	Выжившие, n=4280, n (%)	Умершие, n=35, n (%)	Значение p
Снижение настроения	1558 (45)	6 (35)	0,440
Нарушение памяти, внимания	1679 (48)	7 (41)	0,570
Недержание мочи	495 (14)	4 (24)	0,27
Проблемы с передвижением	932 (27)	16 (94)	0,001
Старческая астения	1093 (26)	8 (24)	0,74
Курение	918 (22)	9 (26)	0,593
Артериальная гипертензия	4278 (99)	35 (100)	0,603
Ишемическая болезнь сердца	246 (6)	0 (0)	0,146
Сахарный диабет 2-го типа	1430 (33)	9 (26)	0,349
Бронхиальная астма	354 (8)	3 (9)	0,94
ХОБЛ	171 (4)	6 (17)	0,001
Коморбидность	1471 (32)	12 (34)	0,755

Наилучшая модель прогнозирования риска смерти среди всех 5678 пациентов включала следующие факторы риска: старческая астения (ОШ 1,07, 95% ДИ 1,05–1,08, $p=0,001$), мужской пол (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,62–2,77, $p=0,001$), снижение мобильности по данным анкеты исследования (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,45–2,35, $p=0,001$), сахарный диабет (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,15–1,86, $p=0,002$) и курение (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,09–1,92, $p=0,011$) (см. табл. 26).

Таблица 26. Факторы риска смерти в группе пациентов с мультиморбидностью в возрасте 60 лет и старше в течении 3 лет наблюдения (результат построения логит-модели)

Фактор	ОШ	95% ДИ	Значение p
--------	----	--------	------------

		Нижняя граница	Верхняя граница	
Старческая астения	1,063	1,050	1,080	<0,001
Мужской пол	2,120	1,630	2,740	<0,001
Нарушение мобильности	1,950	1,540	2,460	<0,001
Сахарный диабет	1,460	1,150	1,860	0,002
ХОБЛ	1,440	1,140	1,820	0,005
Курение	1,330	1,010	1,750	0,045

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Прогностическая сила модели была небольшой, но практически равной таковой у полной модели, которая включала в качестве прогностических факторов все учитываемые ХНИЗ и гериатрические синдромы ($AUC = 0,70$; наблюдались различия только в третьем десятичном знаке), поэтому в анализ вошла только лучшая модель. Оптимальные показатели чувствительности и специфичности, определенные по ROC-кривой, составили 74% и 57% соответственно.

3.4. Прогноз риска смерти по результатам КГО в трехлетнем проспективном исследовании в разных возрастных группах

Оценка прогноза утраты автономности и риска смерти на основании результатов КГО у мультиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста проводилась в период с 05.01.2017 г. по 15.06.2020 г. в проспективном 3-летнем исследовании путем анализа данных пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы и в клинко-диагностическом отделение ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Всего в исследование было включено: 1351 мультиморбидных пациента в возрасте 60–64 года, 65–74 года, 75 лет и старше (3-летнее наблюдение); группа долгожителей

(1642 пациента, 1-летнее наблюдение). Отдельно проводили анализ прогностических факторов в группе пациентов с СА (538 пациентов, 3-летнее наблюдение) и в группе пациентов с утратой автономности, (450 пациентов, 1-летнее наблюдение).

В возрастной группе пациентов от 60 до 64 лет средний возраст составил $62,1 \pm 1,8$ (SD) года; 58% были женщинами. К основным ХНИЗ в данной группе пациентов относились: АГ (95%), ИБС (89%), цереброваскулярная болезнь (82%), фибрилляция предсердий (15%), анемия (38%), нарушения опорно-двигательного аппарата (17%), СД (23%), новообразования (13%) и заболевания органов дыхания (6%). Сравнительный анализ структуры заболеваемости в подгруппах пациентов мужского и женского пола не выявил достоверных различий. По результатам однофакторного анализа по поиску прогностических факторов смертельного исхода в возрастной группе 60–64 года достоверных различий в структуре распространенности основных хронических возраст-ассоциированных заболеваний, факторов риска их развития и ГС между выжившими и умершими участниками обнаружено не было (см. табл. 27). Дальнейший субанализ различий с учетом пола по данным 3-летнего наблюдения позволил установить, что в данной возрастной группе прогностическими факторами смертельного исхода у женщин были увеличение окружности талии (в группе умерших 104,9 см в сравнении с выжившими 95,2 см, $p < 0,05$), а у мужчин — анемия (в группе умерших 9,3% в сравнении с выжившими 2,5%, $p < 0,05$).

Таблица 27. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик, структуры заболеваемости и результатов комплексной гериатрической оценки в группах выживших и умерших пациентов в возрасте 60–64 года

Показатель	Выжившие n=391	Умершие n=38	Значение p
Возраст, M $\pm$ SD	61,8 $\pm$ 1,4	62,0 $\pm$ 1,4	>0,05
Женщины, %	57,5%	51,2%	>0,05

Показатель		Выжившие n=391	Умершие n=38	Значение p
Индекс массы тела, кг/м ²	Мужчины	28,8±4,3	29,1±4,6	>0,05
	Женщины	29,1±5,7	31,9±5,4	>0,05
Окружность талии, М±SD	Мужчины	104,2±15,0	103,4±16,4	>0,05
	Женщины	95,2±15,8	104,9±11,4	<0,05
Артериальная гипертензия, %		65,7	56,0	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, %		11,9	14,7	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз, %		5,6	2,7	>0,05
ХСН, %		4,2	4,0	>0,05
Фибрилляция предсердий, %		2,8	1,3	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, %		3,1	2,7	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, %		9,1	6,7	>0,05
Артропатии, %		30,4	21,3	>0,05
Хроническая болезнь почек, %		3,8	1,3	>0,05
Заболевания органов дыхания, %		8,7	10,7	>0,05
Новообразования, %		7,7	4,0	>0,05
Цереброваскулярная болезнь, %		24,0	22,5	>0,05
Анемия, %	Мужчины	2,5	9,3	<0,05
	Женщины	0,07	0,13	>0,05
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*		97,4±11,4	95,6±17,5	>0,05
Гемоглобин, М±SD		143,5±15,4	147,6±12,2	>0,05

Показатель	Выжившие n=391	Умершие n=38	Значение p
Креатинин, М±SD	99,1±22,9	101,3±18,8	>0,05
Глюкоза, М±SD	5,35±1,5	5,6±1,2	>0,05
Общий белок, М±SD	72,5±4,2	73,6±3,5	>0,05
Альбумин, М±SD	44,5±10,6	43,1±11,2	>0,05
Холестерин, М±SD	6,1±1,2	6,1±1,3	>0,05
Краткая шкала оценки психического статуса MMSE, баллы*	23,6±2,3	21,0±2,1	>0,05
Краткая шкала оценки питания MNA, баллы*	25,7±2,5	26,2±2,2	>0,05
Скорость ходьбы, м/с	1,6±2,5	1,5±1,4	>0,05

Сокращения: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

В возрастной группе 65–74 лет однофакторный анализ позволил выявить различия по ряду ХНИЗ и ГС между двумя группами (см. табл. 27). В группе умерших пациентов достоверно чаще отмечались ИБС (87,5% и 45,5% соответственно, $p<0,05$), перенесенный ИМ (37,5% и 15,0%, $p<0,05$), ХСН (68,8% и 33,0%, $p<0,05$) и онкологические заболевания (31,3% и 29,2%, $p<0,05$), чем среди выживших пациентов. Среди показателей гериатрического статуса, которые были связаны со риском смерти, в возрастной группе 65–74 лет достоверно чаще отмечались более низкие оценки по шкалам MMSE (27,7 и 26,7 балла соответственно, $p=0,004$), инструментальной функциональной активности (26,4 и 24,9 балла, $p=0,070$), а также более низкие результаты динамометрии и скорость ходьбы (см. табл. 28).

Таблица 28. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик, структуры заболеваемости и результатов комплексной гериатрической оценки в группах выживших и умерших пациентов в возрасте 65–74 лет

Показатель	Выжившие (n=266)	Умершие (n=30)	Значение p
Возраст, М±SD	69,3±3,2	68,5±4,0	>0,05
Пол, женщины, %	83,3	87,5	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6±4,9	32,1±4,9	0,06
Окружность талии, М±SD	96,9±12,7	102,3±12,6	0,09
Артериальная гипертензия, %)	84,0	100,0	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	45,5	87,5	0,001
Постинфарктный кардиосклероз, %	15,0	37,5	0,032
ХСН, %	33,0	68,8	0,006
Фибрилляция предсердий, %	10,2	20,0	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	13,5	31,3	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, %	24,0	12,5	>0,05
Артропатии, %	69,0	87,5	>0,05
Хроническая болезнь почек, %	49,0	56,3	>0,05
Заболевания органов дыхания, (%)	7,5	6,3	>0,05
Новообразования, %	12,5	31,3	0,053
Цереброваскулярная болезнь, (%)	61,0	72,5	>0,05
Анемия, %	6,0	12,5	>0,05
Гемоглобин, М±SD	133,5±12,7	124,8±12,7	>0,05
Креатинин, М±SD	87,3±12,7	99,2±12,7	>0,05

Показатель	Выжившие (n=266)	Умершие (n=30)	Значение p
Глюкоза, М±SD	6,0±2,7	5,7±1,7	>0,05
Общий белок, М±SD	70,5±4,4	74,9±3,7	>0,05
Альбумин, М±SD	42,8±12,7	42,5±12,7	>0,05
Холестерин, М±SD	5,8±1,3	5,6±1,5	>0,05
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*	99,7±4,9	100,0±4,9	>0,05
Шкала инструментальной активности в повседневной жизни, баллы*	26,4±1,4	24,9±3,0	0,070
Краткая шкала оценки психического статуса MMSE, баллы*	27,7±4,9	24,9±3,0	0,004
Краткая шкала оценки питания MNA, баллы*	25,2±2,5	25,5±1,6	>0,05
Динамометрия, максимальное значение, кг	28,7±9,2	22,0±6,4	0,001
Скорость ходьбы, м/с	1,1±0,2	0,9±0,2	0,004

Сокращения: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение

В возрастной группе 75 лет и старше прогностические факторы риска смерти из числа ХНИЗ выявлены не были. Летальность в данной возрастной группе была ассоциирована с гериатрическими синдромами (см. табл. 29).

Тем не менее у умерших пациентов был более низкий функциональный и когнитивный статус (индекс Бартел составлял 98,8±6,8 балла у выживших пациентов и 74,5±20,8 балла у умерших пациентов, $p<0,05$; результат оценки по шкале MMSE — 26,6±2,7 балла у выживших пациентов и 22,8±5,8 балла у умерших пациентов, $p<0,05$), а также дефицит питания и анемия (см. табл. 29).

Таблица 29. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик, структуры заболеваемости и результатов комплексной гериатрической оценки в группах выживших и умерших пациентов в возрасте 75 лет и старше

Показатель	Выжившие (n=470)	Умершие (n=156)	Значение p
Возраст, М±SD	81,3±6,8	90,9±8,9	>0,05
Пол, женщины, %	77,5	79,2	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8±7,8	26,5±12,2	>0,05
Окружность талии, М±SD	94,0±12,8	91,9±12,6	>0,05
Артериальная гипертензия, %	89,2	81,1	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	61,6	62,3	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз, %	18,7	23,1	>0,05
ХСН, %	45,1	37,7	>0,05
Фибрилляция предсердий, %	12,6	13,3	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, %	26,2	13,3	>0,05
Артропатии, %	77,6	77,3	>0,05
Хроническая болезнь почек, %	49,0	56,3	>0,05
Болезни органов дыхания, %	7,5	6,3	>0,05
Новообразования, %	18,6	15,1	>0,05
Цереброваскулярная болезнь, %	58,0	67,3	>0,05
Анемия	25,6	35,5	0,022
Гемоглобин, М±SD	132,3±14,9	119,5±21,9	0,001
Креатинин, М±SD	94,8±27,3	101,5±27,8	>0,05
Общий белок, М±SD	69,9±4,4	66,9±4,0	>0,05
Альбумин, М±SD	45,5±4,1	41,3±3,4	>0,05

Показатель	Выжившие (n=470)	Умершие (n=156)	Значение p
Холестерин, М±SD	6,0±3,5	4,9±1,1	0,001
ЛПНП, М±SD	3,4±1,1	3,0±0,8	>0,05
ТТГ, М±SD	2,6±2,5	4,2±2,8	>0,05
Витамин D, М±SD	10,4±4,6	9,9±5,7	>0,05
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*	98,1±12,7	74,5±12,7	0,000
Шкала инструментальной активности в повседневной жизни, баллы*	25,3±12,7	17,3±12,7	0,000
Краткая шкала оценки питания MNA, баллы*	24,7±12,7	22,2±12,7	0,000
Динамометрия, максимальное значение, кг	25,4±12,7	17,9±12,7	0,000
Динамометрия (женщины)	22,1±12,7	15,6±12,7	0,000
Динамометрия (мужчины)	37,3±12,7	29,3±12,7	0,021
Скорость ходьбы, м/с	0,9±12,7	0,8±12,7	>0,05
Тест «Встань и иди», сек, М±SD	13,6±12,7	18,6±12,7	>0,05
Тест на равновесие, сек, М±SD	6,5±12,7	3,6±12,7	0,038
Краткая шкала оценки психического статуса MMSE, баллы*	26,6±12,7	22,8±12,7	0,000

Сокращения: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение

Таким образом, было установлено, что прогностические факторы риска смерти у пациентов пожилого и старческого возраста значительно различаются в зависимости от пола у лиц до 65 лет и в зависимости от возраста в группах 65–

74 лет и 75 лет и старше, что имеет определенное клиническое значение (см. табл. 30). Многофакторный анализ выявил независимые прогностические факторы риска смерти в разных возрастных группах: **в возрасте 60–64 лет** абдоминальное ожирение (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,09), пороговым значением окружности талии (ОТ) является значение более 100 см: при увеличении ОТ на каждый 1 см риск наступления смерти повышается на 5% (чувствительность 86,7%, специфичность 40,1%). **В возрасте 65–74 лет** наличие ИБС приводило к повышению риска наступления смерти у пациентов [ОШ 2,86, 95% ДИ 1,81–10,08], **в возрасте старше 75 лет и старше** вероятность наступления смерти повышалась на 8% с каждым последующим годом жизни [ОШ 1,08, 95% ДИ 1,01–1,15]. В этой же возрастной группе был выявлен прогностический фактор выживаемости — сохранение инструментальной активности в повседневной жизни по шкале IADL [ОШ 0,87, 95% ДИ 0,77–0,97].

Таблица 30. Прогностические факторы риска смерти в разных возрастных группах

Фактор	Возрастные группы		
	60-64 лет	65-74 лет	75 лет и старше
ОТ>100 см*	ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,09		
ИБС		ОШ 2,86, 95% ДИ 1,81–10,08	
Возраст			ОШ 1,08, 95% ДИ 1,01–1,15
Сохранение инструментальной активности по шкале IADL			ОШ 0,87, 95% ДИ 0,77–0,97

* при увеличении ОТ на каждый 1 см риск наступления смерти повышается на 5% (чувствительность 86,7%, специфичность 40,1%)

Таким образом, факторы влияющие на риск смерти у пациентов пожилого и старческого возраста значительно варьируют в зависимости от пола и возраста. В группе 60–64 года отмечена ассоциация с повышенным риском смерти с метаболическими нарушениями, а именно с абдоминальным ожирением. В группе

65-74 года повышенный риск общей смерти ассоциируется с рядом ХНИЗ (ИБС, ИМ, ХСН, онкологическими заболеваниями) и снижением функциональной активности, мобильности, мышечной силой и когнитивной функцией.

В возрасте 75 лет и старше повышенный риск смерти ассоциируется с худшим функциональным и когнитивным статусом, наличием мальнутриции и анемии, повышается на 8% с каждым годом жизни. В данной возрастной группе отмечено большая выживаемость пациентов при наличии сохранной инструментальной активности.

Прогностические факторы утраты автономности и риска смерти по результатам комплексной гериатрической оценки при наличии синдрома старческой астении

Старческая астенция. Представляет интерес анализ прогностических факторов неблагоприятного исхода в группе пациентов с СА (данная группа включала 538 пациентов с СА). Проведенный дополнительный сравнительный *проспективный 3-летний* анализ в группах выживших и умерших пациентов позволил установить отсутствие достоверных различий между умершими и выжившими пациентами и не выявил достоверных различий в структуре распространенности основных хронических возраст-ассоциированных заболеваний и факторов риска их развития (см. табл. 31).

Таблица 31. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик, структуры заболеваемости и результатов комплексной гериатрической оценки в группах выживших и умерших пациентов с синдромом старческой астении (однофакторный анализ)

Показатель	Выжившие (n=373)	Умершие (n=165)	Значение p
Возраст, М±SD	80,3±3,2	82,0±3,4	>0,05
Пол, женщины, %	80,6	67,5	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	25,1±3,5	24,0±6,6	0,041

Показатель	Выжившие (n=373)	Умершие (n=165)	Значение p
Артериальная гипертензия, %	94,9%	92,2%	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	82,6%	81,9%	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз, %	13,8%	12,5%	>0,05
ХСН, %	44,6%	37,5%	>0,05
Фибрилляция предсердий, %	17,8%	13,2%	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	20,0%	25,0%	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	25,0%	18,7%	>0,05
Артропатии, %	31,2%	16,9%	0,001
Болезни органов дыхания, %	7,0%	6,0%	>0,05
Новообразования, %	13,2%	12,0%	>0,05
Цереброваскулярная болезнь, %	72,4%	71,9%	>0,05
Анемия, %	25,6	35,5	0,022
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*	62,8±20,8	52,8±18,3	0,001
Шкала инструментальной активности в повседневной жизни, баллы*	24,0±3,0	20,3±3,8	0,001
Краткая шкала оценки психического статуса MMSE, баллы*	22,4±2,4	22,7±2,8	0,001
Гериатрическая шкала депрессии GDS-15, баллы*	10,9±2,2	11,7±2,0	0,001
Краткая шкала оценки питания MNA, баллы*	22,4±3,0	20,3±3,8	0,001

Показатель	Выжившие (n=373)	Умершие (n=165)	Значение p
Динамометрия, максимальное значение, кг	11,7±5,7	10,5±4,3	0,001
Скорость ходьбы, м/с	51%	81,8%	0,001
Тест «Встань и иди», сек, M±SD	16,3±2,0	17,1±2,8	>0,05
Сенсорный дефицит по зрению, %	67,7	62,2	>0,05
Сенсорный дефицит по слуху, %	44,6	75,0	0,001
Падения в анамнезе, %	45,7	56,0	>0,05
Переломы в анамнезе, %	34,1	41,8	>0,05
Недержание мочи, %	44,5	54,4	>0,05

Сокращения: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Среди показателей гериатрического статуса, которые можно рассматривать как факторы, ассоциированные со смертностью, в группе пациентов с СА достоверно чаще отмечались снижение функционального и когнитивного статуса, наличие анемии (35,5% и 25,6% соответственно, $p=0,022$), сенсорные дефициты в виде нейросенсорной тугоухости (75,0% и 44,6%, $p=0,049$) и депрессия.

Старческая астения является ведущим прогностическим фактором риска смерти в различных популяциях пожилых лиц и представляет собой гетерогенный синдром, включающий множество понятий: мультиморбидность, инвалидность, определенные гериатрические синдромы. Вероятно, с этим связано отсутствие значимых достоверных различий при однофакторном ретроспективном анализе 3-летней выживаемости у пациентов с СА.

Тем не менее следующий этап — многофакторный анализ — позволил выделить прогностические факторы наступления смерти в течение 3 лет в группе пациентов с мультиморбидностью в возрасте 60 лет и старше при наличии ССА. В число таких факторов вошли мужской пол [ОШ 1,70, 95% ДИ 1,08–2,09], мультиморбидность (каждое последующее хроническое заболевание увеличивает

риск наступления смерти на 30% [ОШ 1,28, 95% ДИ 1,09–1,50]), сенсорные дефициты [ОШ 1,740, 95% ДИ 1,03–2,94] и депрессия [ОШ 1,25, 95% ДИ 1,10–1,42] (см. табл. 32).

Таблица 32. Прогностические факторы риска смерти в течение 3 лет в группе пациентов с мультиморбидностью в возрасте 60 лет и старше при наличии синдрома старческой астении (многофакторный анализ)

Фактор	ОШ	95% ДИ		Значение p
Гериатрическая шкала депрессии (GDS), баллы	1,25	1,10	1,42	0,001
Число ХНИЗ	1,28	1,09	1,50	0,002
Мужской пол	1,70	1,08	2,69	0,022
Сенсорные дефициты по зрению и слуху	1,74	1,03	2,94	0,037

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

В исследовании была выполнена оценка площади под ROC-кривой (AUC), отражающая прогностическую значимость факторов наступления смерти при 3-летнем наблюдении (см. рис. 19).

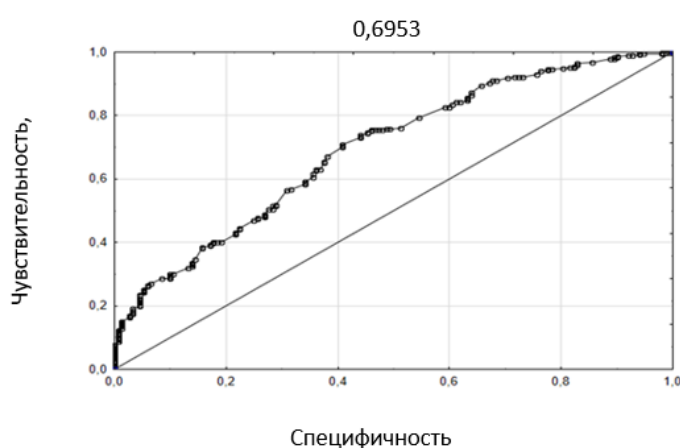


Рисунок 19. Прогностическая значимость факторов наступления смерти в течение 3-летнего периода наблюдения при старческой астении у лиц пожилого и старческого возраста.

Площадь под ROC-кривой для модели, включающей пол, число ХНИЗ, наличие депрессии и сенсорных дефицитов, равна 69%, что свидетельствует об умеренной прогностической значимости данных факторов при СА у лиц пожилого и старческого возраста.

Прогностические факторы утраты автономности и риска смерти по результатам комплексной гериатрической оценки в группе патронажных пациентов

Патронажная группа пациентов включала 450 пациентов, находившихся под медицинским патронажем. Возраст пациентов составлял $82,5 \pm 9,0$ года; к женскому полу относились 77% пациентов. У патронажных пациентов, как правило, наблюдается мультиморбидность и инвалидность более чем в 90% случаев. В структуре заболеваемости цереброваскулярные заболевания, АГ и ИБС встречаются наиболее часто и присутствуют у подавляющего большинства патронажных пациентов.

Достоверных различий по гендерному и возрастному признаку в группе выживших и умерших не обнаружено. Сравнительный анализ социально-демографических, антропометрических и лабораторных показателей у выживших и умерших участников исследования показал, что прогноз наступления смерти в течение 1 года был ассоциирован с множеством факторов: снижением ИМТ ($23,3 \pm 2,3$ в группе умерших и $24,2 \pm 2,3$ в группе выживших соответственно, $p < 0,05$), повседневной функциональной активности ($48,7 \pm 16,5$ в группе умерших и $54,9 \pm 13,5$ в группе выживших соответственно, $p < 0,05$), когнитивных функций ($22,6 \pm 2,4$ в группе умерших и $23,6 \pm 2,2$ в группе выживших соответственно, $p < 0,05$), депрессией ($11,8 \pm 2,2$ в группе умерших и $12,3 \pm 1,8$ в группе выживших соответственно, $p < 0,05$), мальнутрицией ($21,8 \pm 1,8$ в группе умерших и $22,6 \pm 1,2$ в группе выживших соответственно, $p < 0,05$), анемией (доля пациентов составила 46,3% в группе умерших и 28,2% в группе выживших соответственно, $p < 0,05$), сенсорными дефицитами (доля пациентов составила 42,5% в группе умерших и 28,2% в группе выживших соответственно, $p < 0,05$) (см. табл. 33, 34).

При многофакторном анализе риск смерти был достоверно ассоциирован с наличием анемии [ОШ 1,62, 95% ДИ 1,03–2,54], утратой автономности или выраженной зависимостью от помощи окружающих (индекс Бартел < 60 баллов) [ОШ 2,35, 95% ДИ 1,12–4,96] и сенсорными дефицитами, в виде снижения слуха [ОШ 1,63, 95% ДИ 1,06–2,52] (см. табл. 35).

Таблица 33. Сравнительный ретроспективный 3-летний анализ клинико-демографических характеристик и структуры заболеваемости в группах выживших и умерших пациентов с синдромом старческой астении (однофакторный анализ) (патронажные пациенты)

Показатель	Выжившие (n=333)	Умершие (n=108)	Значение p
Возраст, М±SD	80,9±8,98	81,0±8,98	0,6806
Пол, женщины, n (%)	78,1	67,6	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	24,2±2,3	23,3±2,3	0,0025
Артериальная гипертензия, %	96,1	96,2	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	87,9	82,4	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз, %	28,2	30,1	>0,05
ХСН, %	19,2	14,2	>0,05
Фибрилляция предсердий, %	18,3	12,0	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	12,0	7,4	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, %	26,1	18,5	>0,05
Артропатии, %	20,1	21,1	>0,05
Заболевания органов дыхания, %	10,3	12,1	>0,05
Новообразования, %	11,7	13,2	>0,05

Показатель	Выжившие (n=333)	Умершие (n=108)	Значение p
Цереброваскулярная болезнь, %	36,5	34,2	>0,05
Анемия, %	28,2	46,3	0,0025

Сокращения: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Таблица 34. Сравнительный анализ результатов комплексной гериатрической оценки в группах выживших и умерших пациентов с синдромом старческой астении (однофакторный анализ) (патронажные пациенты)

Показатель	Выжившие (n=333)	Умершие (n=108)	Значение p
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*	54,9±13,5	48,7±16,5	0,001
Шкала инструментальной активности в повседневной жизни (индекс Лоутона), баллы*	21,8±2,7	20,3±3,5	0,001
Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE), баллы*	23,6±2,2	22,6±2,4	0,001
Тест рисования часов, баллы*	4,5±2,1	4,3±1,9	0,001
Гериатрическая шкала депрессии (GDS-15), баллы*	11,6±1,4	12,3±1,4	0,001
Краткая шкала оценки питания MNA (скрининговая часть), баллы*	22,6±1,2	21,3±1,8	0,001
Динамометрия, максимальное значение, кг	9,7±2,2	9,7±2,3	>0,05
Сенсорный дефицит по зрению, %	87,9	92,5	<0,05
Сенсорный дефицит по слуху, %	28,2	42,5	<0,05
Падения в анамнезе, %	42,6	51,2	>0,05
Переломы, %	21,9	33,3	<0,05

Показатель	Выжившие (n=333)	Умершие (n=108)	Значение p
Недержание мочи, %	58,5	58,3	>0,05
Хроническая болевой синдром, %	60,9	72,2	<0,05
Одинокое проживание, %	25,8	36,1	<0,05

Таблица 35. Прогностические факторы наступления смерти в течение 3 лет в группе пациентов с мультиморбидностью в возрасте 60 лет и старше при наличии синдрома старческой астении (многофакторный анализ) (патронажные пациенты)

Фактор	ОШ	95% ДИ		Значение p
Анемия	1,62	1,03	2,54	0,04
Утрата автономности*	2,35	1,12	4,96	0,02
Снижение слуха	1,63	1,06	2,52	0,03

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

*Индекс Бартел < 60 баллов.

Прогностические факторы утраты автономности и и риска смерти по результатам комплексной гериатрической оценки в группе долгожителей

В исследуемую группу были включены лица в возрасте 90 лет и старше, предоставившие письменное информированное согласие на участие в исследовании (в общей сложности 1642 участника). Медиана возраста составила 92 года. Все участники исследования проживали в г. Москва и ближайших регионах (Московской, Владимирской, Калужской, Тверской и Тульской областях).

Наиболее часто среди участников исследования встречались такие заболевания, как АГ (90,7%), ИБС (51,2%) и ХСН (65%). Кроме того, достаточно часто наблюдались заболевания костно-мышечной системы (остеоартроз в 71,6% случаев). Фибрилляция предсердий встречалась у 31,1% пациентов, ХОБЛ — у

7,8%. По сравнению с общей популяцией, СД был выявлен у меньшей доли пациентов (15,5%) (см. табл. 36). Кроме того, важно отметить относительно высокий процент онкологических заболеваний среди участников исследования (10,5% долгожителей).

Таблица 36. Частота выявления и структура ХНИЗ у долгожителей

Показатель	Полная выборка n=1642, %
Артериальная гипертензия	90,7%
Ишемическая болезнь сердца	51,2%
Фибрилляция предсердий	31,1%
Хроническая сердечная недостаточность	65%
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	9,2%
Аортальный стеноз	4,2%
Сахарный диабет 2-го типа	15,5%
Хроническая обструктивная болезнь легких	7,8%
Остеоартроз	71,6%
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	4,5%
Онкологическое заболевание в настоящее время	10,5%
Психические заболевания	1,2%
Заболевания щитовидной железы	14,3%
Подагра	2,5%
Ревматоидный артрит	1,8%
Эндопротезирование суставов нижних конечностей	4,4%
Заболевания предстательной железы	16,1

Показатель	Полная выборка n=1642,%
Туберкулез	3,1%

По результатам КГО гериатрический статус пациентов был значительно снижен: отмечались уменьшение скорости ходьбы, показателей динамометрии, индекса Бартел, результатов теста «Мини-Ког», а также оценок по шкале MNA-SF и в батарее тестов SPPB. Кроме того, зарегистрированы высокие оценки по шкале GDS-15 и скрининговой шкале «Возраст не помеха» (см. табл. 37). При проведении анализа результатов оценки по шкале MNA-SF у 9 (11%) пациентов выявлена мальнотриция, а у 46 (56,1%) пациентов — риск развития мальнотриции.

Таблица 37. Частота выявления и структура гериатрических синдромов у долгожителей

Показатель	Полная выборка n=1642,%
Синдром старческой астении	90,6%
Боль	59,6%
Болезнь Альцгеймера	20,8%
Болезнь/синдром Паркинсона	2,2%
Переломы в течение жизни	33,2%
Остеопороз	20,3%
Сенсорные дефициты (катаракта и глаукома)	48,5%
Анемия	17,5%
Мальнотриция	11%
Трофические язвы/пролежни	3,8%
Применение слуховых аппаратов	13,3%
Ношение зубных протезов	77,1%
Применение вспомогательных средств для облегчения мобильности (трости)	65,8%

Показатель	Полная выборка n=1642, %	
Применение вспомогательных средств для облегчения мобильности (ходунки и инвалидное кресло)	34,2%	
Ношение абсорбирующего белья (подгузники)	17,5%	
Использование урологических прокладок	34,8%	
Падения в предыдущие 12 месяцев	Да, 1 раз	28,7%
	Да, 2 и более раза	9,1%

Долгожители в целом часто использовали вспомогательные средства: слуховые аппараты (13,3%), зубные протезы (77,1%), вспомогательные средства для облегчения мобильности (трости [65,8%], ходунки и инвалидное кресло [34,2%], абсорбирующее белье (подгузники [17,5%] и урологические прокладки [34,8%]) (см. табл. 35).

Проведен сравнительный анализ социально-демографических, антропометрических и лабораторных показателей, зарегистрированных у выживших и умерших участников исследования. В группе умерших пациентов достоверно чаще отмечались следующие хронические заболевания: атеросклероз брахиоцефальных артерий (12,5% и 8,8% соответственно, $p < 0,05$), заболевания предстательной железы (23,2% и 15,0%, $p < 0,05$), остеопороз (24,9% и 19,7%, $p < 0,05$), хроническая анемия (23% и 16,9%, $p = 0,07$), болезнь Альцгеймера (30,6% и 19,3%, $p < 0,05$) и болезнь Паркинсона (4,9% и 1,3%, $p < 0,05$), чем в группе выживших пациентов (см. табл. 38).

Таблица 38. Частота выявления ХНИЗ и гериатрических синдромов среди умерших и выживших участников исследования

Показатель	Выжившие n=1202	Умершие n=440	Значение p
Артериальная гипертензия	91,1%	87,6%	0,057
Хроническая сердечная недостаточность	65,3%	66,3%)	0,746

Показатель	Выжившие n=1202	Умершие n=440	Значение p
Остеопороз	19,7%	24,9%	0,04
Фибрилляция предсердий	30,4%	35,2%	0,097
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	8,8%	12,5%	0,035
Сахарный диабет	4,0%	2,3%	0,69
Дислипидемия	84,2%	78,4%	0,6
Хроническая анемия	16,9%	23%	0,011
Болезнь Альцгеймера	19,3%	30,6%	<0,001
Заболевания предстательной железы	15%	23,2%	0,001
Болезнь/синдром Паркинсона	1,9%	4,3%	0,011
Онкологические заболевания в настоящее время	5,5%	7,9%	0,113 (χ^2)
Проблемы с жеванием	32%	56,8%	0,045
Переломы в течение жизни	32,8%	35,4%	0,395 (χ^2)
Трофические язвы/пролежни	3,3%	7,9%	<0,001 (χ^2)
Недержание мочи	16%	28,6%	<0,001 (χ^2)

Важно отметить, что среди хронических заболеваний, влияющих на выживаемость, отсутствуют сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также заболевания легких, которые считаются достоверными прогностическими факторами наступления смерти у пациентов среднего и пожилого возраста. В группе долгожителей значимыми заболеваниями, влияющими на прогноз, оказались анемия и остеопороз, а также болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (см. табл. 36).

Факторами смертельного исхода в данной группе можно рассматривать: падения (32,5% и 28,4% соответственно, $p < 0,05$), нарушения жевания (56,8% и 32%, $p < 0,05$), наличие пролежней (7,9% и 3,3%, $p < 0,05$) и недержание мочи (28,6% и 16,0%, $p < 0,05$). Благоприятный прогноз выживаемости в группе долгожителей, также как у пациентов моложе 90 лет, независимо ассоциирован с функциональным статусом: сохранением инструментальной активности в повседневной жизни по шкале IADL (ОШ 0,84, 95% ДИ 0,79–0,90]. Многофакторный анализ также позволил установить влияние ряда показателей в группе долгожителей (табл. 10). Риск наступления смерти был независимо ассоциирован с повышением содержания альфа-1-глобулинов (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,33–1,93) и с шириной распределения эритроцитов RDW (ОШ 1,07, 95% ДИ 1,01–1,12). Кроме того, были определены пороговые значения этих показателей, ассоциированных с высоким риском смерти: повышение содержания альфа-1-глобулинов на 5 г/л и более и RDW на 21% и более (см. табл. 39).

Таблица 39. Лабораторные показатели, влияющие на прогноз смерти в группе долгожителей

Характеристика	ОШ	95% ДИ		Значение p
Альфа-1-глобулины, г/л	1,60	1,33	1,93	0,000
Гемоглобин	1,08	1,00	1,16	0,000
Аполипопротеин A1, мг/дл	0,99	0,98	0,98	0,006
25(ОН) витамин D,	0,96	0,94	0,99	0,001
Ширина распределения эритроцитов, RDW%	1,07	1,01	1,12	0,016
Свободный Т3	0,68	0,55	0,82	0,000

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Важно отметить, что в подгруппе долгожителей аполипопротеин A1 (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,98–0,99) и свободный Т3 в сыворотке крови (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,55–0,82) ассоциирован со снижением риска смерти (табл. 13). Определены

пороговые значения для каждого фактора: содержание аполипопротеина A1 ≥ 115 мг/дл и свободного T3 $\geq 3,1$ нмоль/л (см. табл. 39).

Таким образом, для лиц в возрасте 90 лет и старше характерны мультидоменные проявления СА при недостаточной коррекции ГС. Полная зависимость от помощи окружающих в повседневной жизни диагностирована у 29% обследуемых. Высокий процент долгожителей нуждаются в средствах малой реабилитации, в том числе облегчающих мобильность и коммуникацию, но не имеют их. Это слуховые аппараты, инвалидные кресла, ходунки, зубные протезы и абсорбирующее белье (подгузники и урологические прокладки). Кроме того, среди долгожителей часто встречаются нарушения нутритивного статуса, которые могут быть причиной развития неблагоприятных исходов в данной группе пациентов.

Сводный анализ данных о прогностических факторах неблагоприятного исхода в разных возрастных группах позволил установить, что наиболее устойчивой прогностической значимостью обладали следующие прогностические факторы риска смерти: в возрасте 60–64 лет — ИМТ [ОШ 1,060, 95% ДИ 1,010–1,12], в возрасте 65–74 лет — ИБС [ОШ 2,86, 95% ДИ 1,81–10,08]. В группе пациентов в возрасте 75 лет и старше «возраст» был связан с повышением риска наступления смерти [ОШ 1,08, 95% ДИ 1,01–1,15], а сохранение инструментальной активности в повседневной жизни было протективным фактором [ОШ 0,87, 95% ДИ 0,77–0,97] (см. табл. 30).

Моделирование рисков с точки зрения выживаемости, утраты автономности и риска смерти основано на результатах масштабного анализа объединенных данных 3-летнего ретроспективного и 3-летнего проспективного наблюдения у пациентов пожилого и старческого возраста с мултиморбидностью и ССА в реальной клинической практике, а также на методологии логистической регрессии, направленной на пошаговый отбор наиболее значимых прогностических факторов с выполнением оценки прогностической ценности получаемого в модели результата. Все это в совокупности определяет достоверность, уникальность и значимость полученных результатов. В данном исследовании была установлена последовательная траектория изменения прогностических факторов риска смерти

с неблагоприятным прогнозом в зависимости от возраста. У пациентов пожилого возраста 60–75 лет характерно влияние метаболических факторов риска и заболеваний, ассоциированных с ними, а именно избыточной массы тела и ожирения, ИБС, ИМ, СД, ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения. Однако, выраженность влияния данных факторов, начиная с 75 лет, менялась, когда на риск утраты автономности и риск смерти начинало оказывать значимое влияние прогрессирование гериатрических синдромов, таких как старческая астения, саркопения, функциональные и когнитивные нарушения.

3.5. Разработка прогностического индекса на основе анализа факторов риска утраты автономности и риска смерти

При разработке прогностического индекса за основу был взят индекс СА, или индекс хрупкости, рассчитываемый по модели накопления дефицитов, предложенной К. Rockwood и соавт. [331]. Авторами был сформулирован ряд критериев, названных «дефицитами», которые включали заболевания, отдельные показатели физического здоровья и ГС. Индекс СА, или индекс хрупкости, который представляет собой отношение имеющихся у пациента дефицитов к их общему числу, вычисляют по результатам комплексной оценки. Однако по причине объемности и трудоемкости расчета (индекс включает от 40 до 70 показателей) данный индекс практически не используется в клинической практике.

Таким образом, была очевидной необходимость разработки краткого прогностического индекса на основе большого объема клинического материала, который поможет врачу выделить пациентов с высоким риском развития осложнений и обосновать дальнейшую тактику ведения.

В настоящем исследовании для расчета индекса были отобраны показатели КГО на основе ретроспективного анализа прогностических факторов наступления смерти в течение 3 лет у пациентов разных возрастных групп при наличии различных патологических состояний (см. табл. 40). Были отобраны показатели, которые удовлетворяли следующим критериям: потенциальная прогностическая значимость, установленная при статистическом анализе; возможность оценки с использованием валидированных инструментов, широко применяемых в российской гериатрической практике; отсутствие трудоемкости; возможность выполнения в разных условиях (поликлиника, стационар, дом престарелых). Критериям поиска лучшей модели прогностического индекса соответствовали описываемые далее показатели. Оценку функционального статуса выполняли с помощью индексов базовой (ADL) и инструментальной (IADL) активности в повседневной жизни. Психоэмоциональный статус оценивали по Гериатрической шкале депрессии (GDS-15). Для определения когнитивного статуса использовали краткую шкалу оценки психического состояния (MMSE), а оценку характера питания выполняли по краткой шкале оценки питания (MNA). Помимо гериатрической оценки, проводили скрининг мультиморбидности при помощи модифицированного индекса коморбидности Чарлсона, показатель включал 19 различных заболеваний, и каждое сопутствующее заболевание оценивалось от 1 до 6 баллов, что в сумме давало индексный показатель который рассчитывался без добавления баллов за возраст. [412]. Кроме того, учитывали количество получаемых препаратов и особенности проживания пациента. К спектру переменных также были отнесены показатели по шкале Нортон для оценки риска развития пролежней.

Для поиска лучшей модели прогностического индекса было выделено несколько наиболее оптимальных показателей, по которым в последующем были проведены статистические расчеты. Для каждой модели проводили анализ выживаемости с использованием многомерного регрессионного анализа Кокса. Расчеты выживаемости были основаны на доступных данных о выживших за 3 года

по результатам исходного обследования пациентов с синдромом СА (538 пациентов).

Таблица 40. Показатели, используемые для выбора модели прогностического индекса

Показатель	Критерии отбора		
	Потенциальная прогностическая значимость	Возможность оценки с использованием валидированных инструментов	Трудоемкость
Возраст	+	+	—
Базовая активность в повседневной жизни (ADL, баллы)	+	+	—
Инструментальная активность в повседневной жизни (IADL, баллы)	+	+	—
Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE, баллы)	+	+	+/-
Краткая шкала оценки нутритивного статуса (MNA, баллы)	+	+	+/-
Количество препаратов	+	+	—
Гериатрическая шкала депрессии (GDS-15, баллы)	+	+	—
Шкала Нортон для оценки риска развития пролежней (баллы)	+	+	+/-
Индекс коморбидности	+	+	+
Тип проживания	+	+	—

В итоге была выбрана наилучшая модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов пожилого и старческого возраста, включавшая следующие

показатели: функциональный статус (индексы ADL, IADL и индекс коморбидности), когнитивный статус (MMSE), характер питания (MNA), количество получаемых препаратов и особенности проживания пациента (табл. 39). Каждый показатель в рамках модели оценивали в баллах от 0 до 1 (1 — отсутствие нарушений; 0,5 — незначительные нарушения; 0 — выраженные нарушения), используя установленные пороговые значения по каждой из указанных шкал/опросников (см. табл. 41). Для подсчета прогностического индекса сумму баллов по семи показателям делили на 7. Итоговое значение индекса находилось в пределах от 0 до 1 и позволяло определить степень риска следующим образом:

- 1) $ГИ1 > 0,66$ — высокий гериатрический индекс;
- 2) $ГИ2$ от 0,34–0,66 — средний гериатрический индекс;
- 3) $ГИ3 \leq 0,33$ — низкий гериатрический индекс

Кроме того, для каждой степени риска была рассчитана вероятность наступления смерти в течение 3-летнего периода (см. подробнее в подразделе «Анализ выживаемости» ниже, а также рис. 21), которая составила:

- 1) 2,8% при высоком ГИ1;
- 2) 12,5% при среднем ГИ2;
- 3) 60% при низком ГИ3.

Таблица 41. Пороговые значения показателей при оценке прогностического индекса (гериатрического индекса [ГИ])

Показатель	Степень нарушений		
	Легкая, 1 балл	Умеренная, 0,5 балла	Тяжелая, 0 баллов
Базовая активность в повседневной жизни, ADL	91–99	90–61	≤ 60
Инструментальная активность в повседневной жизни, IADL	8–6	5–4	3–0

Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE, баллы)	28–30	24–27	≤ 23
Индекс коморбидности	0	1–2	≥ 3
Краткая шкала оценки нутритивного статуса (MNA, баллы)	≥ 24	17–23,5	< 17
Количество препаратов	0–3	4–6	≥ 7
Тип проживания	В семье	Институционализирован	Один
Итого, количество баллов			

Пример расчета индекса. У пациента И., 93 года, по результатам оценки прогностического индекса были получены следующие значения показателей: базовая и инструментальная активность в повседневной жизни составила 55 баллов для ADL, 3 балла для IADL, по шкале MMSE 18 баллов, результат оценки статуса питания по шкале MNA 20 баллов, индекс коморбидности 5 баллов. Пациент получает медикаментозную терапию (8 препаратов) и проживает один. По результатам оценки у пациента был выявлен низкий ГИ, при этом вероятность наступления смерти в течение 3-летнего периода составила 60%.

Пациент И., возраст 93 года

Показатель			
	Результат оценки	Степень нарушений	Балл в рамках ГИ
Базовая активность в повседневной жизни, ADL	55	тяжелая	0
Инструментальная активность в повседневной жизни, IADL	3	тяжелая	0

Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE, баллы)	21	тяжелая	0
Индекс коморбидности	≥ 3	тяжелая	0
Краткая шкала оценки нутритивного статуса (MNA, баллы)	23	умеренная	0,5
Количество препаратов	7	тяжелая	0
Тип проживания	один	тяжелая	0
Итого, количество баллов			0,5

Расчет ГИ по формуле=сумма баллов/7=0,5/7=0,071

Степень риска < 0,33 низкий гериатрический индекс

Основные характеристики, зарегистрированные у пациентов первой когорты, послужившей основой для разработки ГИ, отображены в таблице 42.

Таблица 42. Клинико-демографические характеристики, структура заболеваемости и результаты комплексной гериатрической оценки у пациентов разных групп риска

Показатель	ГИ1 (n=82), высокий индекс	ГИ2 (n=420), средний индекс	ГИ3, (n=6), низкий индекс	Значение р	ГИ3 по сравнению со ГИ2	ГИ3 по сравнению с ГИ1	ГИ2 по сравнению с ГИ1
Возраст	82±9	81±9	83±10	0,5			
Пол (ж — 1; м — 0)	72 (88%)	314 (75%)	5 (83%)	0,2			
Артериальная гипертензия	78 (88%)	403 (96%)	6 (100%)	0,018	0,019	1	1
Ишемическая болезнь сердца	57 (69%)	365 (87%)	6 (100%)	0,0007	0,0007	0,35	1
Фибрилляция предсердий	9 (12%)	67 (16%)	1 (16,7%)	0,6			
Сахарный диабет 2-го типа	17 (21%)	99(23%)	2(33%)	0,65			
Остеоартроз и артропатии	43 (52%)	80 (19%)	1 (16,7%)	<0,0001	<0,0001	1	1
ХОБЛ	9 (11%)	0,84 (0,2%)	0	<0,0001	<0,0001	1	1
Онкологическое заболевание на момент участия в исследовании	6 (7%)	53 (12%)	2(33%)	0,08379			
Анемия	12 (14%)	140 (33%)	4 (66,7%)	0,0003	0,0017	0,0184	0,1859
Снижение остроты зрения	34 (41%)	102 (24%)	1 (16,7%)	0,0051	0,0077	0,7912	1
Масса тела, кг	68±9	64,9±6,4	61±4,6	0,000142	0,005862	0,189480	0,634553
ИМТ, кг/м ²	26±4	24±4,6	23,6±1,7	0,000103	0,002632	0,487227	0,967081
Максимальный результат динамометрии, кг	13±7	10±3	8±2	0,000000	0,000030	0,135450	0,792565
Скорость ходьбы, м/с	0,73±0,83	7,2 (40%)		0,116527			

Показатель	ГИ1 (n=82), высокий индекс	ГИ2 (n=420), средний индекс	ГИ3, (n=6), низкий индекс	Значение р	ГИ3 по сравнению со ГИ2	ГИ3 по сравнению с ГИ1	ГИ2 по сравнению с ГИ1
Гемоглобин, г/л	129±13	122±18	109±20	0,001918	0,063471	0,113612	0,377661
Креатинин, мкмоль/л	77,7±17	71±11	69±10	0,000247	0,005543	0,417098	0,935422
Глюкоза, г/л	5,4±1,1	5±1,1	5.1±0,9	0,764557			
Общий белок, г/л	67±5,1	66±5	67±7	0,414544			
Альбумин, г/л	40±4,8	38±4		0,298584			
Холестерин, ммоль/л	5,2±0,8	5±0,6	5,4±0,7	0,112314			
25-ОН витамин D, нг/мл	13,8±8,01	14,5±6,8	18,1±5,7	0,409914			
Оценка по шкале MMSE, баллы	25,7±2,3	23,2±2,5	20±2	<0,0001	<0,0001	0,000123	0,039021
Тест рисования часов, баллы	6,3±2,4	4,6±2,1	5±1	<0,0001	<0,0001	0,855652	0,901825
Оценка по шкале GDS-15, баллы	9,4±2,7	11,7±1,7	13±1	<0,0001	<0,0001	0,002121	0,393397
Индекс Бартел, баллы	80,7±14,6	53,5±16,1	27±12	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,013042
Индекс Лоутона, баллы	24,1±2,9	21,1±3,2	15±2	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,009276
Оценка по шкале MNA, баллы	24,3±1,4	22,3±1,5	19±3	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001986

Основные ХНИЗ включали АГ, ИБС, ФП, СД2, онкологические заболевания и ХОБЛ. В целом при сравнении структуры заболеваемости ХНИЗ между группами риска выявлены достоверные различия по распространенности АГ, ИБС, артропатии и анемии. Наиболее значимая разница отмечалась по частоте выявления анемии, распространенность которой в группе ГИ3 была в два раза выше, чем в группе ГИ2 (66% и 33% соответственно) и в пять раз выше, чем в группе ГИ1 (66% и 14%), ($p < 0,005$) (см. табл. 42). По результатам анализа лабораторных значений при снижении ГИ также отмечались аналогичные достоверные различия с точки зрения снижения содержания гемоглобина. Кроме того, значимые различия наблюдались при сравнении результатов КГО в группах пациентов. Наиболее выраженные различия установлены по показателям базовой и инструментальной активности, а также по результатам оценки по шкалам когнитивной функции и депрессии.

Проверка чувствительности и специфичности гериатрического прогностического индекса. Для каждой модели проводили анализ выживаемости с использованием многомерного регрессионного анализа Кокса. Расчеты выживаемости были основаны на данных о неблагоприятных исходах за 1 и 3 года, полученных в ходе исходного обследования. Установление чувствительности и специфичности предложенного индекса проводили путем построения ROC-кривой, или графика зависимости доли истинных положительных результатов от доли ложноположительных. В исследовании вычисляли площадь под ROC-кривой (AUC) (рис. 20 и 21), отражающую прогностическую ценность ГИ в течение 1-летнего периода наблюдения. Площадь под ROC-кривой при применении модели, включающей 7 доменов, составила 74%, что говорит о удовлетворительной значимости ГИ для оценки состояния пациентов с СА в течение непродолжительного периода наблюдения ($AUC = 0,744$; 95% ДИ 0,63–0,81).

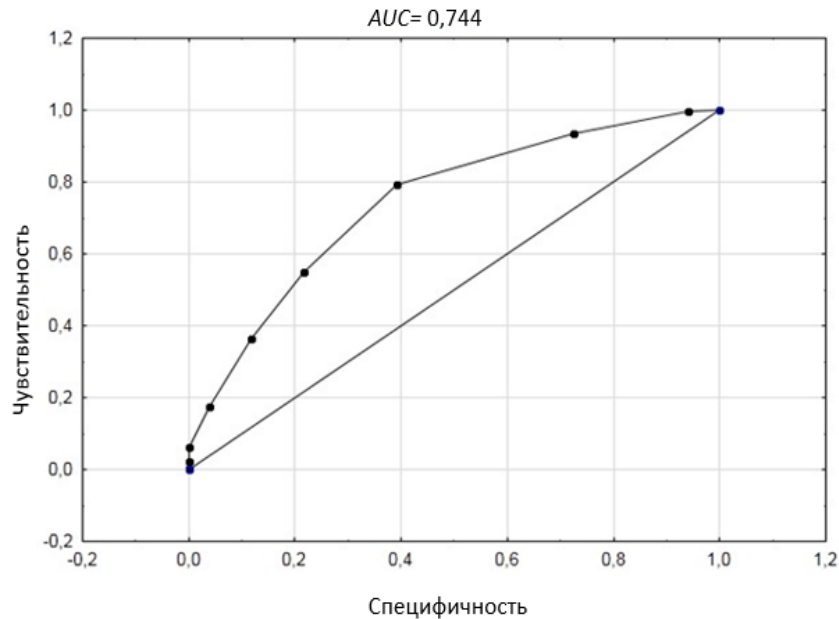


Рисунок 20. ROC-анализ значимости прогностического индекса (1 год) для пациентов со старческой астенией.

Кроме того, выполняли дополнительную оценку площади под ROC-кривой (AUC), отражающей прогностическую ценность ГИ при продолжительности периода наблюдения 3 года. По результатам анализа 7 доменов площадь под ROC-кривой составила 63%. Это свидетельствует об умеренной прогностической значимости индекса для пациентов с СА в течение более длительного срока наблюдения (AUC = 0,631, 95% ДИ 0,58–0,68).

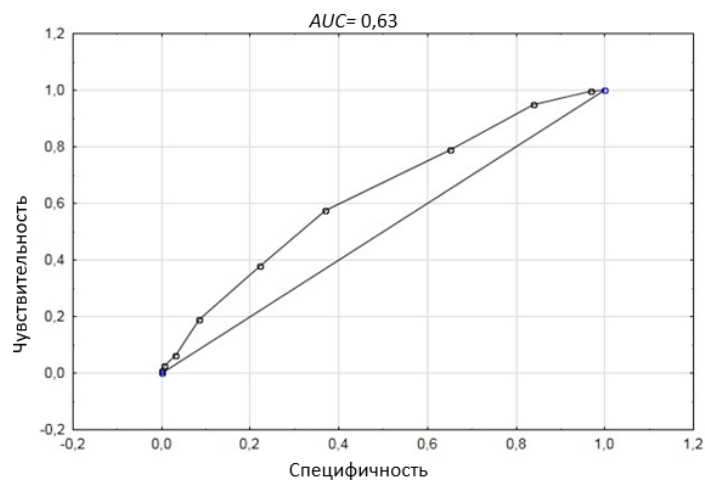


Рисунок 21. ROC-анализ значимости прогностического индекса (3 года) для пациентов со старческой астенией.

Анализ выживаемости. По всем участникам были зарегистрированы данные о неблагоприятных исходах в течение 3-летнего периода, на основе которых были построены кривые выживаемости, представленные на рисунке 22. По своему характеру кривые, отражающие показатели в разных группах риска, достоверно различны ($p < 0,05$). Наибольшее количество выживших в течение одного года (97,2%) было характерно для группы с высоким ГИ, что ожидаемо. В группе с низким ГИ летальность достигала 60%. Промежуточный результат (12,5%) был отмечен в группе со средними значениями ГИ у пациентов с СА. Регрессия Кокса показала, что увеличение ГИ на 1 балл повышает вероятность наступления смерти в течение 3 лет в 1,81 раза (95% ДИ 1,42–2,30).

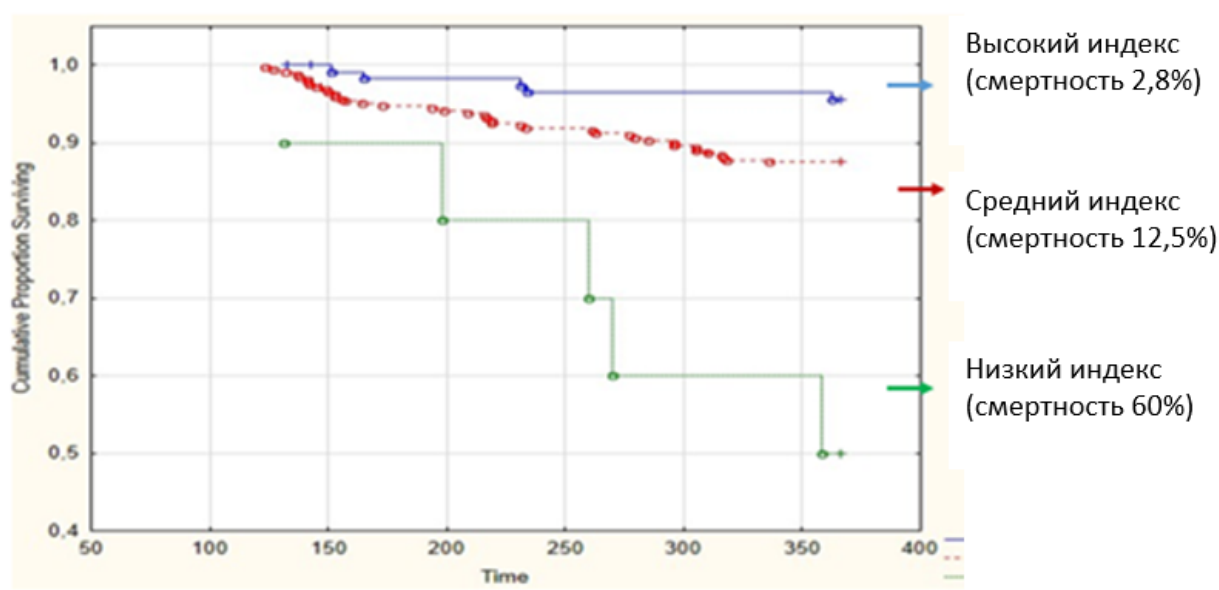


Рисунок 22. Трехлетний прогноз выживания пациентов со старческой астенией.

Следовательно, семь основных характеристик (базовая и инструментальная повседневная активность, статус питания, когнитивный статус, полипрагмазия, мультиморбильность и социальный статус) в совокупности обладают прогностической значимостью для оценки риска смерти и могут быть объединены в гериатрический индекс с показателями от 0 до 1. Использование индекса позволяет определять прогноз выживаемости в группах

мультиморбидных пациентов с СА и может помочь упростить принятие решений в рамках ведения пациентов гериатрического профиля.

3.6. Разработка и оценка эффективности комплексного ведения старческой астении на основе прогноза и фенотипов по данным проспективного исследования

В открытом проспективном исследовании оценивалась эффективность комплексного подхода к ведению пациентов со СА на основе прогностического индекса. Данный подход учитывал конкретные потребности пожилого пациента: после проведения КГО были разработаны индивидуальных многокомпонентные программы, включающие адаптированных программах ЛФК, групповых занятиях по когнитивному тренингу, консультация психолога, рекомендации по питанию, коррекция полипрагмазии (по показаниям с учетом основных и сопутствующих заболеваний). У пациентов с ССА индивидуальные программы проводили как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Длительность активного стационарного вмешательства составила 21 день; затем пациенты выполняли предоставленные рекомендации в амбулаторных условиях. Комплексную гериатрическую оценку проводили после завершения стационарной программы и дополнительно через 12 месяцев. Амбулаторный этап наблюдения составил 12 месяцев; контроль эффективности программы мероприятий проводили в ходе телефонных контактов с определением функционального и когнитивного статусов через 3 и 6 месяцев. Методология исследования представлена на рисунке 6.

В исследование вошло 156 мультиморбидных пациентов с СА, Пациентов распределили в три группы в соответствии с показателями ГИ: с высоким гериатрическим индексом (ГИ1) (n=62; 39%), с средним гериатрическим индексом (ГИ2) (n=50; 32%) и группа пациентов с преастенией (n=44; 29%) (см. рис. 23).

Исходные характеристики каждой группы пациентов представлены в таблице 43.



Рисунок 23. Распределение пациентов по группам

Таблица 43. Исходные клинико-анамнестические характеристики групп пациентов

Показатель	Все пациенты (N=156)	Пациенты с преастенией (N=44)	Пациенты с высоким гериатрическим индексом (ГИ1) (N=62)	Пациенты со средним гериатрическим индексом (ГИ2) (N=50)	Значение p
Женский пол, %	(80,7%)	(90,9%)	(77,4%)	(84%)	>0.05

Показатель	Все пациенты (N=156)	Пациенты с преастьмией (N=44)	Пациенты с высоким гериатрическим индексом (ГИ1) (N=62)	Пациенты со средним гериатрическим индексом (ГИ2) (N=50)	Значение p
Возраст, годы (M±SD)	79,5±7,55	77,6±7,241	78,0±7,6	82,7±6,5	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	29,1±5,44	29,2±5,26	29,7±5,49	29,8±5,43	>0.05
Артериальная гипертензия, %	95,4	91,9	96,5	94,4	>0.05
Хроническая сердечная недостаточность, %	65,5	60,9	61,4	76,5	>0.05
Ишемическая болезнь сердца, %	58,6%	42,9%	(49,5%	(80,3%	>0.05
Сахарный диабет, %	17,6%	18,2	21,3	16,7	>0.05

Сокращения: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Все три группы пациентов были сопоставимы уровню образования и полу. При сравнении групп со старческой астенией (групп ГИ1 и ГИ2) можно отметить, что пациенты со средним гериатрическим индексом были старше (средний возраст 82,7±6,5), и отличались более низким уровнем физической активности: примерно треть пациентов (38,5%) уделяли физической активности менее 150 минут в неделю; кроме того, были отличия по ИМТ. В этой группе было наибольшее количество вдовых пациентов (63,3%), при этом в браке состояли только 24,9%.

Наиболее распространенными заболеваниями во всех группах исследования были АГ (95,4%), ХСН (65,5%) и ИБС (58,6%).

Все пациенты принимали участие в адаптированных индивидуальных программах ЛФК, мероприятиях по расширению двигательной активности и групповых занятиях по когнитивному тренингу. У каждого участника была проведена коррекция полипрагмазии (по показаниям), консультация психолога

и даны рекомендации по питанию с учетом основных и сопутствующих заболеваний.

По окончании 21-дневной программы реабилитации пожилым пациентам повторно проведена КГО. Эффективность программы была проанализирована у всех пациентов, завершивших процедуры двух визитов.

Важно отметить тот факт, что в данном исследовании не представлены с более тяжелым ГИЗ, пациенты, которые участвовали в исследовании можно отнести к фенотипу «мультиморбидный». Все группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. Во всех группах преобладали женщины. Группы были сопоставимы по структуре хронических заболеваний, наиболее распространенными заболеваниями во всех группах исследования были АГ (92,6%), ХСН (65,7%) и ИБС (59,0%).

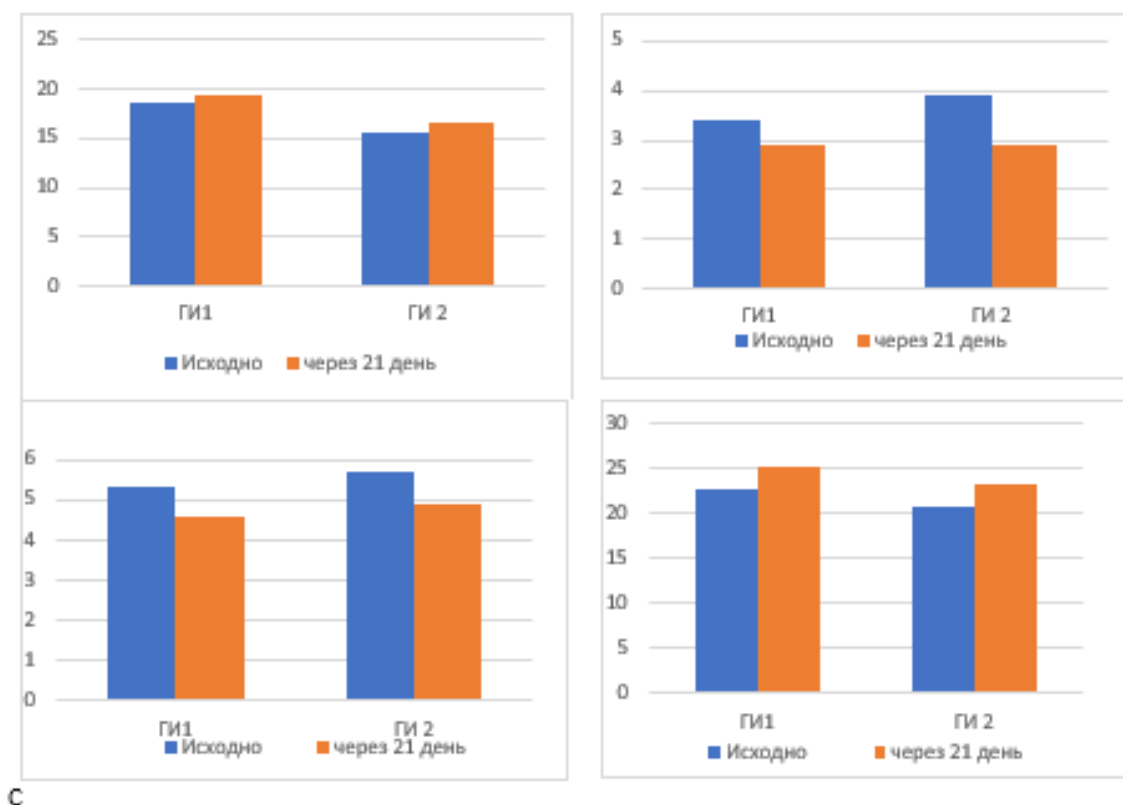


Рисунок 24. Динамика показателей у участников исследования через 21 день: А) результаты динамометрии, $p < 0,05$; В) оценка по гериатрической шкале депрессии (GDS-15), $p < 0,05$; С) оценка когнитивного статуса (MoCA), $p < 0,05$; Д) оценка интенсивности болевого синдрома (ВАШ), $p < 0,05$

Динамика показателей КГО после 21-дневного курса гериатрической реабилитации представлена в таблице 44. Улучшение гериатрического статуса отмечено во всех группах (см. рис. 24А–D), в том числе у пациентов со старческой астенией. В обеих группах пациентов с СА увеличились показатели динамометрии, баллы по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), $p<0,05$). Кроме того, в группе пациентов с ГИ1 улучшились показатели базовой в повседневной жизни и инструментальной активности. При этом уменьшились показатели по шкале GDS-15 и индекс тяжести инсомнии, улучшились показатели самооценки интенсивности боли по ВАШ и результаты динамометрии. В группе пациентов в группе пациентов с ГИ2 показатели базовой в повседневной жизни и инструментальной активности оставались без динамики, отмечалась положительная динамика когнитивного, психо-эмоционального статусу, статуса питания и снижения боли.

Таблица 44. Результаты комплексной гериатрической оценки у пациентов со старческой астенией на исходном уровне и через 21 день

	Пациенты с преастенией (N=44)			Пациенты с высоким индексом (ГИ1) (N=62)			Пациенты со средним индексом (ГИ2) (N=50)		
Показатель	Исх.	Через 21 день	p (N)	Исх.	Через 21 день	p (N)	Исх.	Через 21 день	p (N)
Антропометрия Масса тела, кг, M±SD ИМТ, кг/м ² , M±SD	77,1±14,60 29,21±5,26	77,3±14, 29,27±5,24	0,090 0,096	77,7±14,98 29,77±5,49	77,8±14,79 29,79±5,43	0,307 0,265	71,1±14,49 28,03±5,30	71,2±14,42 28,07±5,25	0,094 0,289
Динамометрия M±SD	17,6±6,27	17,9±6,01	0,436	17,5±6,45	19,1±6,64	<0,05	14,6±5,91	15,3±6,59	<0,05
IADL, баллы M±SD	25,6±1,56	25,7±1,59	0,623	23,7± 2,57	24,6± 2,01	<0,05	23,7± 3,14	23,9± 3,24	0,538
Индекс Бартел, баллы M±SD	96,4±4,72	97,2±4,26	0,032	91,1± 8,72	92,9± 8,31	0,148	90,8± 9,66	91,2± 9,53	0,625
GDS-15, баллы M±SD	3,5±2,63	2,6±2,13	0,003	3,6±2,77	2,9±2,74	<0,001	4,5±3,32	3,7±3,07	0,01
Индекс тяжести инсомнии, баллы M±SD	9,5±5,43	9,3±5,58	0,676	8,5± 4,90	7,8± 4,74	<0,001	9,7± 5,44	8,8± 5,90	0,003
MNA, баллы M±SD	25,1±1,92	25,0±2,00	0,734	25,7± 2,08	25,8± 2,061	0,339	24,1± 2,50	24,8± 2,46	0,111
MoCA, баллы M±SD	27,2±1,32	28,6±1,74	<0,001	22,3± 3,56	25,2± 3,54	<0,001	20,7±3,31	22,9± 4,84	<0,05
ВАШ, баллы M±SD	5,6±1,87	5,0±1,46	0,004	5,3±1,99	4,6±1,93	<0,001	5,7±1,90	5,0± 2,01	<0,001

Сокращение: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Данные о динамике показателей КГО в группах наблюдения через 12 месяцев представлены в таблице 16. Показатели базовая активность в повседневной жизни и инструментальная активность оставались стабильными, отмечено улучшение показателей динамометрии. В обеих группах пациентов с СА сохранялась положительная динамика результатов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) (см. табл. 43).

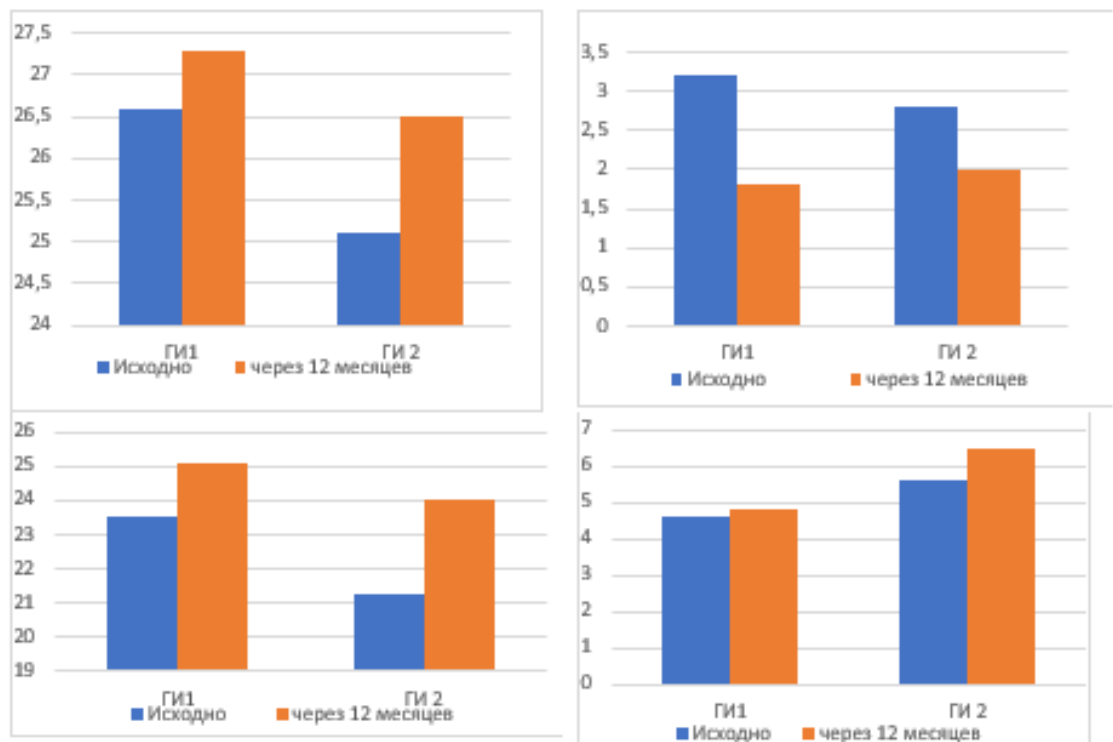


Рисунок 25. Динамика показателей у участников исследования через 12 месяцев: А) оценка по шкале MNA, $p < 0,05$; В) оценка по гериатрической шкале депрессии (GDS-15), $p < 0,05$; С) оценка когнитивного статуса (MoCA), $p > 0,05$; Д) оценка интенсивности болевого синдрома (ВАШ), $p > 0,05$.

Кроме того, у всех пациентов отмечено статистически незначимое улучшение индекса тяжести инсомнии и самооценка интенсивности боли по ВАШ ($p < 0,05$) (рис. 25). В группе с высоким гериатрическим индексом (GI1) сохранялся устойчивый положительный эффект долгосрочного наблюдения и ведения пациентов с СА, с уменьшением оценок по шкале GDS с $3,2 \pm 2,35$ до $1,8 \pm 2,35$ ($p < 0,05$). Интересная динамика отмечалась при анализе случаев вызова СМП у пациентов с СА, прошедших программу реабилитации с последующим

долгосрочным наблюдением в течение 12 месяцев: в группе с высоким гериатрическим индексом (ГИ1) выявлено снижение количества вызовов с $0,43 \pm 0,79$ до $0,16 \pm 0,37$ ($p=0,0165$), а в группе со средним гериатрическим индексом (ГИ2) — с $0,59 \pm 0,83$ до $0,26 \pm 0,45$ ($p=0,210$), однако в группе ГИ2 это изменение было статистически незначимо (см. табл. 45).

Таблица 45. Результаты комплексной гериатрической оценки пациентов с СА на исходном уровне и через 12 месяцев

Параметр	Пациенты с высоким индексом здоровья ГИ1 (N=52)			Пациенты со средним индексом здоровья ГИ2 (N=41)		
	Исходно	Через 12 месяцев	p (N)	Исходно	Через 12 месяцев	p (N)
Динамометрия M $\pm$ SD	15,5 $\pm$ 4,72	16,3 $\pm$ 4,40	<0,001	14,9 $\pm$ 4,68	16,2 $\pm$ 9,91	0,012
GDS-15, баллы M $\pm$ SD	3,3 $\pm$ 2,25	1,6 $\pm$ 2,07	0,006	3,2 $\pm$ 2,35	1,8 $\pm$ 2,83	0,021
MNA, баллы M $\pm$ SD	26,3 $\pm$ 1,40	27,1 $\pm$ 1,79	0,119	25,5 $\pm$ 2,71	26,5 $\pm$ 2,40	0,245
MoCA, баллы M $\pm$ SD	23,2 $\pm$ 1,97	24,3,1 $\pm$ 3,3	0,011	23,1 $\pm$ 3,23	24,2 $\pm$ 3,28	0,006
Индекс Бартел, баллы M $\pm$ SD	96,7 $\pm$ 7,4	97,1 $\pm$ 4,4	1,000	87,8 $\pm$ 13,5	88,6 $\pm$ 10,8	0,569
IADL, баллы M $\pm$ SD	25,6 $\pm$ 1,19	26,6 $\pm$ 1,76	0,103	24,3 $\pm$ 2,81	25,6 $\pm$ 1,92	0,356
Индекс тяжести инсомнии, баллы M $\pm$ SD	8,5 $\pm$ 4,9	8,3 $\pm$ 5,4	>0.05	11,1 $\pm$ 4,9	1,0 $\pm$ 5,4	>0.05
ВАШ, баллы M $\pm$ SD	4,6 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 1,6	>0.05	5,6 $\pm$ 1,8	6,5 $\pm$ 1,6	>0.05
Вызов СМП, на человека за полгода M $\pm$ SD	0,43 $\pm$ 0,79	0,16 $\pm$ 0,37	0,016	0,59 $\pm$ 0,83	0,26 $\pm$ 0,45	0,210

Сокращения: исх. — исходно; М — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

По результатам исследования положительная динамика по завершении реабилитации была зафиксирована в обеих группах пациентов с СА. Однако при длительном динамическом наблюдении достоверное изменение гериатрического статуса было зарегистрировано преимущественно у пациентов в группе с высоким гериатрическим индексом (ГИ1). Это позволяет предположить, что максимальный реабилитационный потенциал имеется именно у этой категории пациентов. Одним из ограничений выполненного анализа является неоднородность распределения пациентов в группах с высоким и средним гериатрическим индексом, при этом для

подтверждения клинической значимости эффекта, вероятно, необходима большая выборка пациентов или более длительное и интенсивное проведение программ реабилитации в группе со средним гериатрическим индексом (ГИ2).

По итогам выполненного анализа можно сделать вывод, что успешность реабилитации определяется не только базовыми демографическими и клиническими характеристиками, но и исходным гериатрическим статусом пациентов, а также прогностическим гериатрическим индексом при СА. Комплексные программы гериатрической реабилитации продолжительностью 21 день, разработанные с учетом результатов КГО, эффективны с точки зрения улучшения мобильности и мышечной силы, психоэмоционального состояния и качества сна у пациентов, однако скорость и выраженность их влияния на различные домены могут различаться в зависимости от исходного статуса. Таким образом, результаты настоящего исследования могут лечь в основу дальнейших исследований, направленных на оптимизацию реабилитационных подходов к ведению пожилых пациентов, особенно на ранних стадиях синдрома старческой астении.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдающаяся во всем мире тенденция к старению населения приводит к появлению специфических проблем как медицинского, так и социального характера. Известно, что возраст является одним из значимых факторов риска развития многочисленных заболеваний и патологических состояний, включая хронические болевые синдромы, нарушения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые и нервно-психические заболевания, входящие в структуру различных гериатрических синдромов [13, 232]. Наиболее уязвимыми при этом оказываются пациенты с СА («хрупкие» пациенты), которые часто выпадают из поля зрения медицинских работников в силу нарастающей инвалидности и малой мобильности по причине ухудшения амбулаторной функции.

В пожилом и старческом возрасте происходит изменение функционирования многих органов и систем, которые могут вызывать чрезмерную активацию адаптационных механизмов, что приводит к повышению вероятности истощения организма и риска наступления неблагоприятных исходов [13]. В связи с этим одной из актуальных проблем, связанных со старением человека, является СА, имеющая значительные последствия как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом.

Объем данных о распространенности СА и влиянии различных ГС на уровень повседневной активности и автономность пациентов пожилого и старческого возраста в российской популяции небольшой. Поэтому особый интерес представляет субанализ данных многоцентрового когортного исследования ЭВКАЛИПТ, в рамках которого проведено изучение взаимосвязи СА с различными хроническими заболеваниями, ГС и показателями КГО у лиц в возрасте 65 лет и старше. В настоящем исследовании получены следующие данные: частота выявления СА у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше составила 12,1%. При этом отмечено ее повышение с увеличением возрастного диапазона:

5,7% в группе лиц в возрасте 65–74 лет, 11,7% в группе лиц в возрасте 75–84 лет и 25,2% в группе лиц в возрасте 85 лет и старше. Эти данные соответствуют результатам зарубежных исследований, согласно которым распространенность СА среди проживающих в домашних условиях лиц в возрасте 65 лет и старше в среднем составляет около 10,7% и отмечаются возрастные и гендерные особенности эпидемиологических показателей СА [49, 342, 407].

Первые работы исследования ГС в нашей стране начали Е. В. Фролова [16, 374], К. И. Прощаев и А. Н. Ильницкий [9, 10]. Распространенность ССА составила 21,1–43,9% [172]. В исследовании «Забота», проведенном на базе амбулаторных учреждений г. Москвы, получены похожие данные: 4,2-8,9%.

Одним из основных индексов, использующихся при проведении комплексной гериатрической оценки (КГО) и позволяющих оценить зависимость пациента в повседневной жизни, его инструментальную активность (IADL - Instrumental Activities of Daily living), является шкала Лоутона [257]. В РФ данный показатель рекомендовано использовать врачам-гериатрам при проведении КГО [13]. Самостоятельное проживание и возможность без посторонней помощи обслуживать свои потребности в быту свидетельствует о независимости в повседневной жизни. Зависимость от посторонней помощи является более важным предиктором смертности и в рамках оценки прогноза жизни и здоровья пожилого человека представляет большую значимость, чем заболевания сами по себе [18].

В проведенном нами исследовании у 54 % выявлена инструментальная зависимость в повседневной жизни. С увеличением возраста распространённость инструментальной повседневной зависимости значительно возрастала. Инструментальная зависимость обычно используется в качестве индикаторов инвалидности и функциональных нарушений среди пожилых людей. Эти функциональные ограничения ассоциированы с более низким качеством жизни и увеличением использования медицинских услуг и связанных с этим затрат [13]. До настоящего времени в Российской Федерации отсутствовали данные о распространенности инструментальной зависимости в повседневной жизни у пациентов пожилого и старческого возраста. Многофакторный анализ

продемонстрировал, что, наряду с возрастом и мужским полом следующие гериатрические синдромы независимо ассоциированы с инструментальной зависимостью в повседневной жизни: падения, сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия, мальнутриция, синдром старческой астении. При проведении многофакторного анализа с поправкой на пол и возраст наличие гериатрических синдромов ассоциировалось с увеличением шансов выявления инструментальной зависимости в повседневной жизни. Значимое влияние оказывали синдром старческой астении, вероятная депрессия, падения, когнитивные нарушения, хронический болевой синдром, дефицит слуха и пролежни. Это говорит о тесной взаимосвязи гериатрических синдромов и зависимости в инструментальной деятельности в повседневной жизни. Похожие результаты были получены во многих зарубежных исследованиях. Метаанализ Gotaro Kojima et al., включающий в себя 20 научных исследований, количественно показывает, что синдром старческой астении является важным предиктором появления и ухудшения инструментальной зависимости в повседневной жизни [229].

Хронические заболевания и СА представляют собой два основных фактора, определяющих траекторию здоровья человека в дальнейшей жизни. «Накопление» хронических заболеваний приводит к снижению физиологических резервов по мере старения, что повышает вероятность ухудшения состояния у лиц старшего возраста. При этом хронические заболевания, которые считаются основными причинами смертности или заболеваемости, обычно более распространены, чем СА. В связи с этим вполне вероятно, что в основе развития СА и хронических заболеваний лежат разные патогенетические механизмы, и это позволяет предположить наличие между ними более сложной взаимосвязи [68, 396].

В настоящей работе было установлено, что при наличии ХНИЗ вероятность развития СА повышается в 1,3–4,1 раза. Помимо возраста и принадлежности к женскому полу, ССА у амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше был независимо ассоциирован с рядом хронических заболеваний. Наиболее сильная взаимосвязь была выявлена с инсультом или ТИА в анамнезе и деменцией

(ОШ 2,89 при 95% ДИ 2,05–4,07; ОШ 2,40 при 95% ДИ 1,36–4,25 соответственно). Кроме того, помимо данных заболеваний, с СА независимо ассоциированы остеопороз, СД 2-го типа, атеросклероз артерий нижних конечностей, ревматоидный артрит и хроническая болезнь почек. В международных когортных исследованиях также была выявлена корреляция ССА с ССЗ (АГ, ИБС, в том числе перенесенным ИМ, и ХСН), хронической болезнью почек, заболеваниями суставов и нижних отделов дыхательных путей, а также с СД [121, 339, 396]. Взаимосвязь между СА и ССЗ первоначально была проанализирована в исследовании сердечно-сосудистого здоровья (англ. Cardiovascular Health Study, CHS) [146]. Данное исследование послужило платформой для изучения многих потенциальных заболеваний и факторов риска, связанных с развитием ССЗ, в том числе особое внимание было уделено СА. На основе этих наблюдений Freid и соавт. в 2001 г. разработали индекс CHS, который оказался полезным для прогнозирования падений, инвалидности, переломов и смертности у пожилых лиц [146]. Кроме того, СА была независимо связана с риском развития сердечной недостаточности [221]. Ввиду этого рекомендуют проведение рутинного скрининга на наличие СА у всех пациентов с ССЗ, чему уделено особое внимание в руководстве, опубликованном Американской кардиологической ассоциации (англ. American Heart Association, АНА) [174, 181].

Взаимосвязь между ССА и хроническими респираторными заболеваниями изучали в нескольких исследованиях. В зависимости от используемых критериев и особенностей выборки распространенность ССА колебалась от 5% до 65% [233, 369, 379]. В популяции пациентов с ХОБЛ распространенность СА варьировала от 9% до 64% при оценке по критериям фенотипической модели и от 9% до 28% при оценке на основе модели накопления дефицитов [263]. Кроме того, по данным этих исследований отмечалось двукратное увеличение распространенности СА у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без этого заболевания [263]. У лиц с СА также было выявлено наличие прямой и тесной взаимосвязи между СА и нарушениями со стороны дыхательной системы при увеличении вероятности ограничения скорости воздушного потока (снижении объема форсированного

выдоха за первую секунду) и развитием рестриктивных нарушений дыхания. Причем при одновременном наличии СА и нарушений со стороны дыхательной системы риск наступления смерти повышался в 4 раза [375]. Кроме того, широко обсуждается взаимосвязь СА и СД [152]. В исследовании, выполненном в Мексике и включавшем более 7 тысяч пациентов, было установлено, что СД независимо ассоциирован с ССА [72]. Изучается взаимосвязь ССА с онкологическими заболеваниями [175].

Таким образом, распространенность СА и ее клинические ассоциации в российской популяции согласуются с данными мировой литературы.

Старческая астения объединена общими звеньями патогенеза с наиболее значимыми ХНИЗ. При этом при одновременном наличии у пациентов нескольких заболеваний происходит ухудшение качества жизни и повышение риска наступления неблагоприятного исхода. Тем не менее многие вопросы, связанные с взаимным влиянием СА и ХНИЗ, пока остаются без ответа и требуют дальнейшего изучения. Расшифровка всех патогенетических механизмов, лежащих в основе развития данных коморбидных состояний, имеет ключевое значение для облегчения ранней диагностики СА и разработки новых эффективных терапевтических стратегий для их коррекции.

Старческая астения — это особое клиническое состояние, в основе которого лежат сложные и разнообразные процессы, сопровождающиеся активацией воспаления, снижением иммунной функции, анемией, изменениями со стороны эндокринной системы и опорно-двигательного аппарата. Многофакторная этиология этого состояния способствует широкой вариабельности симптомов и ответа на проводимое лечение, что представляет собой проблему с точки зрения выявления персонализированных и эффективных вмешательств. В условиях столь сложных изменений, которые наблюдаются при СА, наиболее перспективным методом является выделение фенотипов на основе кластерного анализа данных пациентов с известным исходом. При этом для оптимизации стратегии лечения вмешательства должны иметь направленный характер и быть адаптированы к конкретным подгруппам или фенотипам.

Фенотип СА можно определить как совокупность наблюдаемых признаков (т. е. этиологических факторов, факторов риска), которые позволяют идентифицировать и охарактеризовать подгруппу в определенной когорте или популяции. Наличие различных фенотипов среди пациентов с СА позволяет подтвердить влияние разных основных причин и механизмов, информация о которых может быть весьма актуальна для понимания и лечения ГС [266, 308].

Проведенное в рамках настоящей работы исследование позволило выделить фенотипы СА и проиллюстрировать наличие разных вариантов у пациентов в возрасте 60 лет и старше, в том числе у долгожителей. У пациентов в возрасте 60–89 лет было выделено два фенотипа СА: кластер А — мультиморбидный, кластер В — низкофункциональный. При этом у долгожителей было установлено пять фенотипов, один из которых включал в себя долгожителей сохранного фенотипа без астении.

Работы по генотипированию астении у пожилых лиц проводили и ранее. Одно из первых исследований позволило разделить пожилых лиц на разные возрастные группы: 65–89 лет и старше 90 лет. У более молодых участников были выделены три группы: хрупкие пациенты, нехрупкие пациенты и промежуточная группа. При этом по данным 117 лиц в возрасте старше 90 лет было установлено только два кластера: хрупкие и очень хрупкие пациенты [308].

Кроме того, в нескольких исследованиях было обнаружено, что долгожители не являются такой однородной популяцией, как было принято считать. В итальянском исследовании, проведенном при участии 602 долгожителей, было описано три подгруппы с разными показателями здоровья [288]: 20% долгожителей имели хорошее состояние здоровья, 33% — удовлетворительное состояние здоровья, при этом у 47% состояние здоровья было неудовлетворительным. В Датское исследование также выявило три отдельные подгруппы долгожителей, сформированные по состоянию здоровья: с сохранными функциями, преастенией и СА [31]. Около половины датских долгожителей относились к группе с сохранными функциями. Немецкое исследование с использованием данных 1121 долгожителя, полученных из системы медицинского

страхования, выявило четыре различных профиля сопутствующих заболеваний, причем низкое бремя заболеваемости наблюдалось лишь у небольшой части долгожителей [154].

Другое исследование включало 2841 пациента в возрасте 65 лет и старше, которых разделили на четыре кластера: 1) наиболее здоровые пациенты, 2) пациенты с мультиморбидностью, 3) функционально независимые женщины с остеопорозом и артритом и 4) функционально зависимые пациенты с когнитивными нарушениями [266]. В работе D. A. Kashtanova и соавт. [212] в выборке долгожителей было установлено наличие благополучно и неблагополучно стареющих лиц, при этом внутри второй группы была выделена наименее благополучная подгруппа.

В исследовании L. K. Liu и соавт. [250] также была предпринята попытка выделить подтипы старческой астении в выборке из 1008 участников в возрасте 50 лет и старше. По результатам авторы описали три подгруппы в зависимости от физической активности: с астенией без нарушения мобильности (снижение массы тела и истощение), с астенией при нарушении мобильности (медлительность и слабость) и с астенией при низкой физической активности. Среди данных подгрупп именно у участников с астенией при нарушении мобильности наблюдались наименее благоприятные показатели состава тела и состояния костной ткани при наиболее выраженных когнитивных нарушениях и наиболее низкой выживаемости. В недавнем исследовании, проведенном S. Bekić и соавт. [47], выборку из 263 участников в возрасте 60 лет и старше удалось разделить на четыре подгруппы: 1) с наиболее сохраненными когнитивными функциями и функциональной активностью; 2) со снижением когнитивных функций при сохранении функциональной активности; 3) со снижением когнитивных функций при наличии астении и 4) с астенией без снижения когнитивных функций.

В настоящем исследовании на основании данных о структуре заболеваемости и гериатрическом статусе у долгожителей были выделены кластеры, охарактеризованные следующим образом: кластер 0 — мультиморбидный,

кластер 1 — сохранный, кластер 2 — метаболический, кластер 3 — когнитивный, кластер 4 — низкофункциональный.

Последующий анализ годовой выживаемости позволил подтвердить роль фенотипа как потенциального фактора, определяющего цель долгосрочного ведения пациентов и прогноз жизни. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается при метаболическом фенотипе СА, а наименее благоприятный — при низкофункциональном фенотипе.

Кроме того, проведенный в настоящем исследовании анализ выделенных фенотипов позволил определить отличительные характеристики каждого из них. Мультиморбидный фенотип (кластер 1 в исследуемой выборке) оказался наиболее многочисленным. Мультиморбидность в целом рассматривается экспертами как маркер старения, поскольку в его основе, как и в основе развития хронических возраст-ассоциированных заболеваний лежат одни и те же механизмы [297, 346]. Одним из признаков, по которому проводят кластеризацию, является наличие ХОБЛ, которая считается частью системного воспалительного синдрома, связанного с прогрессирующим развитием атеросклероза [343], остеопороза [194], хронической болезни почек [149] и рака легкого [188]. Кроме того, мультиморбидность связана с ухудшением прогноза и высокими показателями инвалидности [120, 268, 298]. В настоящем исследовании в мультиморбидной фенотипической группе было отмечено ухудшение показателей выживаемости по сравнению с сохранными долгожителями: выявлено снижение медианы выживаемости в 2,5 раза (до 926 дней). Еще одной проблемой у пациентов с мультиморбидностью является необходимость одновременного лечения каждого из имеющихся заболеваний. В этой связи применяемые фармакологические схемы могут стать обременительными для пациентов мультиморбидного фенотипа. Поэтому, учитывая сложность курации таких пациентов, необходимо разработать концепцию индивидуального подхода, которая позволит определять тактику ведения в каждом конкретном случае. Основным принципом этой концепции является выделение «приоритетного» заболевания, лечение которого в данный момент времени позволит улучшить качество жизни пациента и прогноз в

отношении его здоровья. В то же время необходимо осуществлять депрескрайбинг применяемых лекарственных средств, имеющих ограниченную пользу или сопровождающихся высоким риском развития нежелательных явлений.

К метаболическому фенотипу (кластеру 3 в исследуемой выборке) относились лица, у которых, помимо ССЗ и СА, основным характерным заболеванием является СД 2-го типа. Характеристики метаболического фенотипа близки к таковым при метаболическом синдроме, который связан с риском развития тяжелой АГ, СД, нарушений липидного обмена и ИБС [111, 289]. Кроме того, у долгожителей данной группы в качестве сопутствующего заболевания часто регистрируется деменция. На коморбидность деменции и СД указывают данные множества современных исследований [48, 53, 177]. У участников с метаболическим фенотипом более высоким был ИМТ, а также чаще встречалось ожирение по сравнению с остальными кластерами. Кроме того, для них были характерны более высокие показатели углеводного обмена: содержание гликированного гемоглобина и глюкозы (к этому фенотипу относились все участники с концентрацией гликированного гемоглобина выше 6%, однако уровень данного биомаркера при кластеризации не учитывался). Несмотря на установленную корреляцию между ССА и метаболическим синдромом в стареющей популяции [59], в настоящем исследовании долгожители из группы с метаболическим фенотипом были относительно функционально сохранными. Кроме того, у участников с данным фенотипом более высокой была выживаемость по сравнению с остальными кластерами пациентов с СА: медиана выживаемости у них составила 1249 дней. Что касается подходов к лечению пациентов с метаболическим фенотипом, то, как и при мультиморбидном фенотипе, учитывая возможное наличие сопутствующих заболеваний, они должны разрабатываться индивидуально. При этом контроль углеводного обмена в этом случае может не быть ключевым фактором поддержания качества жизни. Например, в исследовании Greenfield было установлено, что у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующими заболеваниями интенсивный контроль содержания глюкозы менее эффективен с точки зрения сердечно-сосудистого риска, поэтому у таких пациентов требуется

более активное применение других терапевтических технологий, направленных на улучшение прогноза [167]. Таким образом, подход к ведению пациентов с метаболическим фенотипом СА должен основываться в том числе на модификации образа жизни и назначении нефармакологического лечения как возможной альтернативы лекарственной терапии.

К когнитивному фенотипу (кластеру 4 в исследуемой выборке) относились пациенты, у которых деменция была самостоятельным заболеванием, не связанным с другими ГС. В настоящем исследовании было установлено, что в группе долгожителей, относящихся к когнитивному фенотипу СА, меньше всего лиц с высшим образованием. При этом наличие даже незаконченного высшего образования снижало риск попадания долгожителя в когнитивный кластер практически в 2 раза. Это связано прежде всего с тем, что наличие деменции в настоящем исследовании определяли по шкале MMSE, причем результат оценки стабильно коррелировал с уровнем образования, данная взаимосвязь наблюдается и в ранее проведенных исследованиях [142, 264]. Наличие взаимосвязи между оценкой по шкале MMSE и уровнем образования можно интерпретировать двояко: с одной стороны, обучение способствует сохранению когнитивных функций, а, с другой стороны, низкие оценки по шкале MMSE могут быть связаны с непониманием формулировок некоторых вопросов пациентами ввиду низкого уровня образования [93].

Аналогичная картина наблюдается и при изучении наличия хобби в течение жизни: долгожители, которые ранее имели какое-либо увлечение, в 2 раза реже попадали в когнитивный кластер. Кроме того, в настоящем исследовании было выявлено увеличение содержания гомоцистеина в крови у представителей когнитивного фенотипа, что соотносится с консенсусным заявлением, сделанным группой исследователей в 2018 г. [53, 355]. Поэтому нормализация содержания гомоцистеина считается потенциальным способом уменьшения риска снижения когнитивных функций в пожилом возрасте. Что касается лечения пациентов с когнитивным фенотипом, то оно включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы и подразумевает коррекцию когнитивных и

некогнитивных нервнопсихических (поведенческих, психотических, эмоционально-аффективных) нарушений. Для когнитивного фенотипа, как и для низкофункционального, важно формирование новой модели медицинской помощи, включающей специальные подразделения: кабинеты и клиники памяти, кабинеты гериатра, психолога и специалиста по социальной помощи, пансионаты для пожилых пациентов с деменцией и многое другое. Помимо этого, важным аспектом помощи пациентам данного фенотипа является когнитивная стимуляция, которая позволяет более интенсивно задействовать когнитивный резерв. С этой целью разработано множество техник с применением когнитивного тренинга, нейроинтерфейсных технологий и проч. Основные компоненты когнитивного тренинга включают упражнения на распределение, переключаемость, концентрацию внимания, полисенсорное взаимодействие, а также мнемотехники [24].

Низкофункциональный фенотип (кластер 5 в исследуемой выборке) характеризуется значимым снижением функционального и когнитивного статуса, а также высоким уровнем зависимости от помощи окружающих. Кроме того, у участников этой группы было выявлено более высокое содержание ферритина в крови по сравнению с остальными кластерами. При этом ранее была описана взаимосвязь между повышением содержания ферритина и высоким риском наступления смерти в разных популяциях [210] (однако в этой работе изменения данного показателя были более выраженными). В настоящем исследовании, как и ожидалось, низкофункциональный кластер характеризовался самыми высокими показателями летальности (при медиане выживаемости менее двух лет). Помимо этого, учитывая большее количество участников более старшего возраста в группе долгожителей с низкофункциональным фенотипом, можно предположить, что данный фенотип является «конечным» этапом для других кластеров. Однако сделать однозначный вывод можно будет только по результатам более продолжительного исследования. Рассматривая низкофункциональный кластер также необходимо отметить, что риск развития мультиморбидности и попадания в этот кластер возрастал в случае низкого дохода, при этом у лиц с высоким доходом

на пике профессиональной деятельности, у которых качество жизни было в целом выше, на 72% повышалась вероятность отнесения к сохранному фенотипу старения. Кроме того, у лиц с низким доходом часто имеется недостаточность питания, что негативно сказывается на общем состоянии здоровья. Поэтому, несмотря на факт дожития до 90 лет, у таких пациентов отмечается склонность к развитию многих хронических заболеваний.

Что касается выбора подхода к лечению пациентов с низкофункциональным фенотипом, необходимо, прежде всего, учитывать ожидаемую продолжительность жизни. Этот показатель следует сопоставлять с приоритетами пациента, его родственников или опекунов и учитывать устойчивость организма пациента к неблагоприятным факторам, его независимость от помощи окружающих, применяемые методы обезболивания и облегчения симптомов, а также потребность в паллиативной помощи. При выборе методов лечения необходимо тщательно взвешивать ожидаемую пользу и возможные риски. Прогноз у пациентов данного фенотипа определяется в первую очередь уровнем функционирования, а также степенью физических, когнитивных, биологических и социальных нарушений. Анализ выживаемости в подгруппах пациентов с учетом их когнитивного статуса дал интересные результаты. Сравнение лежачих и маломобильных пациентов позволило установить, что у первых деменция, определенная по шкале MMSE, встречается в 92% случаев, а у вторых — в 58% случаев ($p=0,000$). При этом мультиморбидность и выраженность ССА у пациентов с деменцией и недементными когнитивными нарушениями имели различное прогностическое значение. Например, переломы в анамнезе, нарушения слуха и анемия, значительно повышали вероятность смертельного исхода у пациентов с деменцией, но не имели существенного значения у лиц без тяжелой когнитивной дисфункции. Это позволило выделить подгруппы пациентов с СА, требующие особого врачебного внимания. Учитывая весь спектр проблем у исследуемых пациентов, модель медицинской помощи должна включать в себя взаимодействие множества служб: патронажа, системы долговременного ухода, домов престарелых, пансионатов, паллиативных служб и хосписов.

Следует отметить, что похожие фенотипы старения были описаны и ранее. Например, в работе М. Marcucci и соавт., которая включала 2841 пациента в возрасте 65 лет и старше [266], были выделены 3 группы: мультиморбидный, функционально зависимые пациенты с когнитивными нарушениями и здоровые пациенты. Согласуются и данные о значительно более высоких показателях смертности в мультиморбидной и когнитивной группах по сравнению со здоровыми пациентами. Кроме того, в своей работе S. Bekić и соавт. выделили четыре группы в более молодой выборке из 263 участников в возрасте не менее 60 лет (группа 1: с наиболее сохранными когнитивными функциями и функциональной активностью; группа 2 функционально активные с низким когнитивным статусом; группа 3: со старческой астенией и низким когнитивным статусом; группа 4: с астенией без снижения когнитивных функций [47]. При этом группы 1 и 2 соответствуют сохранному фенотипу, выделенному в настоящем исследовании, группа 3 — когнитивному фенотипу, а группа 4 представляет собой сочетание всех остальных фенотипов. Различия между полученными фенотипами связаны, прежде всего, с применением разных подходов к кластеризации, выбору ключевых параметров и набору участников.

Таким образом, **проведенное кластерное исследование позволило конкретизировать фенотипы СА, указав на наличие разных вариантов данного синдрома в когортах лиц пожилого и старческого возраста, а также у долгожителей.** При этом прицельный подход к кластеризации позволил не только распознать клинически значимые фенотипы СА, но и предложить перспективу применения данного метода в реальной гериатрической практике. Проведение таких стратифицирующих исследований в группах участников разных возрастов и изучение выделенных фенотипов позволит описать отдельные траектории старения, факторы риска, в том числе генетические, а также прогнозировать выживаемость. В совокупности это способствует разработке персонифицированных терапевтических подходов к лечению и профилактике старения.

Прогноз. Старческая астения считается потенциально обратимым состоянием, но чаще прогрессирует, чем регрессирует. Идентификация прогностических факторов выживаемости и неблагоприятных исходов может сыграть решающую роль в принятии клинических решений. При ведении всех пациентов пожилого возраста врач должен сопоставлять ожидаемую продолжительность жизни, потенциальную пользу лечения с точки зрения выживания и уделять особое внимание риску развития побочных эффектов, связанных с лечением.

В данной работе анализ влияния СА и поиск прогностических факторов, определяющих показатели функционального статуса и общее состояния здоровья, проводили в несколько этапов с использованием инструментов скрининга на СА и КГО. По результатам этого ретроспективного 3-летнего исследования было установлено, что наличие ХНИЗ в целом не влияет на утрату автономности, а прогностическими факторами утраты автономности в течении трех лет являются старческая астения [ОШ 1,663], мужской пол [ОШ 1,495], перенесенный ИМ [ОШ 1,420] и депрессия [ОШ 1,271], причем по мере увеличения возраста риск утраты автономности увеличивается на 4% на каждый год [ОШ 1,040]. У мужчин риск утраты автономности в 1,5 раза превышает таковой у женщин ($p=0,001$). Кроме того, известно, что функциональная активность имеет решающее значение не только для сохранения независимости от помощи окружающих, но и для качества жизни, причем утрата автономности у пожилых лиц ассоциирована со смертностью [170]. Помимо этого, влияние на функциональный статус оказывают уровень дохода и образования, а также прослеживается связь между семейным положением, социальной поддержкой и смертностью [113, 137].

С возрастом повышается частота развития различных соматических заболеваний, а также меняется течение патологических процессов. В каждой популяции, вероятно, имеется свой набор прогностических факторов риска смерти и выживаемости при ССА. Их выявление позволит определять лиц с высокой вероятностью наступления неблагоприятных исходов в любой момент времени

еще до развития заболеваний. На данный момент в литературе опубликован ряд статей, посвященных данной теме [102, 367].

В настоящей работе было установлено, что факторы риска смерти в изучаемой выборке имеют значимые гендерные и возрастные особенности: в возрасте от 60 до 64 лет независимым прогностическим фактором является абдоминальное ожирение (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09). К важным показателям относится объем талии (ОТ) с пороговым значением более 100 см, при этом вероятность наступления смерти повышается на 5% при увеличении ОТ на 1 см (чувствительность 86,7%, специфичность 40,1%). Кроме того, в большинстве публикаций указано, что существует прямая связь между высоким ИМТ, ОТ и проблемами со здоровьем, включая хронические заболевания. Более того, форма и динамика увеличения ОТ (так называемая траектория формы тела) могут быть прогностическими факторами развития осложнений и внезапной смерти у пациентов с ожирением [208]. Вместе с тем собраны и опубликованы доказательства, что увеличение ОТ связано с повышением риска развития метаболического синдрома и ССЗ. Однако значения ИМТ, связанные с повышением риска, в пожилом и более молодом возрасте отличаются [356, 404]. При использовании вместо ИМТ такого показателя, как абдоминальное ожирение, независимо от состава тела, были получены противоречивые результаты. Например, в систематическом обзоре Т. Coutinho и соавт. была проведена оценка влияния ожирения, определяемого по ИМТ, ОТ и соотношения окружности талии и бедер на риск смерти у пациентов с ИБС. При этом было установлено, что влияние абдоминального ожирения на риск смерти наблюдается даже у пациентов с нормальным ИМТ [92].

Проведенный в рамках настоящей работы анализ также указывает, что раннее выявление СА и других ГС может помочь предупредить утрату подвижности и наступление смерти у пожилых лиц. По результатам однофакторного анализа данных проспективного 3-летнего исследования с КГО были выявлены значительные различия в зависимости от пола и возраста. Например, в группе пациентов в возрасте 65–74 лет при наличии ХНИЗ и ГС

значимо повышался риск наступления смерти, при этом в группе пациентов в возрасте старше 75 лет хронические заболевания утрачивали свою значимость и на первое место выходили гериатрические синдромы. Среди ХНИЗ достоверно чаще отмечались ИБС (87,5% и 45,5% соответственно, $p < 0,05$), перенесенный ИМ (37,5% и 15,0%, $p < 0,05$), ХСН (68,8% и 33,0%, $p < 0,05$) и онкологические заболевания (31,3% и 29,2%, $p < 0,05$). Помимо этого, на выживаемость в группе пациентов в возрасте 75 лет и старше значимо влияли метаболические изменения (содержание ОХС, холестерина ЛПНП, кальция и фолиевой кислоты), что согласуется с результатами международных исследований.

Рассматривая старческую астению, следует отметить работу Fan [124], в которой был проведен анализ исходов в зависимости от степени тяжести СА у пациентов разных возрастных групп. Было установлено, что через 10 лет наблюдения при каждом увеличении индекса хрупкости на 0,1 соответствующее ОШ для риска смерти от ИБС составляет 1,89 (95% ДИ 1,83–1,94), от цереброваскулярных заболеваний — 1,84 (1,79–1,89), от онкологических заболеваний — 1,19 (1,16–1,22), от заболеваний дыхательной системы — 2,54 (2,45–2,63), от инфекционных заболеваний — 1,78 (1,59–2,00) и по остальным причинам — 1,78 (1,73–1,83). Кроме того, анализ со стратификацией по возрасту позволил обнаружить, что связь индекса СА с риском смерти сохраняется во всех возрастных группах, однако характеризуется большей устойчивостью у более пожилых участников. Более сильная связь индекса СА с риском смерти от заболеваний дыхательной системы также прослеживалась у участников, проживавших в сельской местности по сравнению с жителями городов [124].

Помимо этого, важно отметить, что с повышением риска смерти были связаны мультиморбидность и ХНИЗ. Мультиморбидность у пожилых лиц встречается часто (в 55–98% случаев) и представляет собой отличительный признак старения [121]. Кроме того, была выявлена корреляция между ГС и ССЗ, СД, хронической болезнью почек, заболеваниями суставов и нижних отделов дыхательных путей, а также онкологическими заболеваниями [396]. При этом следует учитывать, что ССА и ХНИЗ — понятия неоднородные, однако тесно

связанные между собой, поскольку оба отражают последствия биомолекулярных повреждений, накопленных в течение жизни [226, 366]. Общепризнанной является и связь между ССА, инвалидностью и сопутствующими заболеваниями [66, 97, 330].

Что касается показателей КГО, то прогностически значимыми с точки зрения неблагоприятных исходов были более низкие результаты динамометрии, значения скорости ходьбы, а также более низкие оценки по шкалам MMSE (26,7 и 27,7 балла соответственно, $p=0,004$) и инструментальной активности в повседневной жизни (24,9 и 26,4 балла, $p=0,070$). Кроме того, у впоследствии умерших пациентов наблюдались более низкие результаты выполнения тестов, определяющих функциональный статус (теста «Встань и иди», теста на равновесие, теста рисования часов). Таким образом, в качестве важных факторов, влияющих на прогноз в пожилом возрасте, могут рассматриваться базовая и инструментальная активность, наличие когнитивных нарушений и саркопении. Это согласуется с многочисленными литературными данными. Так, в исследовании Millán-Calenti [281] у 34,6% респондентов были трудности с выполнением базовой функциональной активности. С возрастом также увеличивался риск появления зависимости от помощи окружающих (ОШ 1,10), причем принадлежность к женскому полу была связана со значимым повышением риска появления зависимости при выполнении базовой активности (ОШ 2,48), что согласуется с результатами настоящего исследования (ОШ 2,35). Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована связь индекса Бартел с психоэмоциональным статусом [23, 404], саркопенией [105, 192], качеством жизни [312], когнитивными нарушениями [235, 239] и потерей слуха [226, 241, 366]. Таким образом, зависимость от помощи окружающих является более важным прогностическим фактором риска смерти и в рамках оценки прогноза жизни и здоровья пожилого человека представляет большую значимость, чем заболевания [144, 169], в качестве индикатора инвалидности и функциональных нарушений среди пожилых лиц обычно используется инструментальная зависимость [18, 71]. При этом функциональные ограничения сопровождаются

более низким качеством жизни, увеличением объема использования медицинских услуг и связанных с этим затрат [18, 158, 171, 190, 195]. В этой связи следует отметить результаты метаанализа, проведенного G. Kojima и соавт. [229], который включал данные 20 научных исследований. Этот метаанализ позволил количественно определить, что наличие ССА является важным прогностическим фактором развития и прогрессирования инструментальной зависимости в повседневной жизни. В другом исследовании также было установлено, что степень тяжести зависимости при выполнении базовой и инструментальной активности связана с более быстрым снижением когнитивных функций [326]. Кроме того, в нескольких исследованиях было подтверждено наличие связи между инструментальной зависимостью и психоэмоциональным статусом, качеством жизни, депрессивными состояниями [67], саркопенией [258] и потерей слуха [403].

Данные исследований последних лет также указывают, что СА представляет собой важнейший фактор риска развития деменции [244, 333], причем повышение риска отмечается уже на стадии преастении [313]. При этом у пациентов с недементными когнитивными нарушениями прогрессирование СА способствует повышению риска развития деменции [282, 393]. Соответственно, важна значимость оценки когнитивного статуса у пациентов с СА [93, 361].

В рамках настоящего исследования также был проведен многофакторный анализ прогностических факторов наступления неблагоприятных исходов в отдельных клинических группах, который позволил выявить значимость принадлежности к мужскому полу [ОШ 1,70; 95% ДИ 1,08–2,09], наличия мультиморбидности, сенсорных дефицитов [ОШ 1,740; 95% ДИ 1,03–2,94] и депрессии [ОШ 1,25; 95% ДИ 1,10–1,42] при СА. Кроме того, в группе пациентов с утратой автономности была установлена значимость анемии [ОШ 1,62; 95% ДИ 1,03–2,54], базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел < 60 баллов) [ОШ 2,35; 95% ДИ 1,12–4,96] и снижения слуха [ОШ 1,63; 95% ДИ 1,06–2,52]. Важно отметить, что при многофакторном анализе, кроме таких необратимых факторов риска, как пол, возраст и мультиморбидность, учитывались факторы, на которые можно влиять, тем самым замедляя прогрессирование СА или даже

достигая обратимости некоторых процессов старения. Среди таких обратимых (модифицируемых) факторов можно выделить наличие анемии, мальнутриции, сенсорных дефицитов и депрессии.

Частота выявления анемии у лиц в возрасте старше 65 лет составляет в среднем 15–30% [83, 238]. Полученные в настоящем исследовании данные позволили установить, что среди пациентов с низкими показателями гемоглобина преобладают лица, испытывающие трудности при передвижении или полностью имобилизованные. Это связано с тем, что такие лица ведут менее активный образ жизни, страдают кинезиофобией, испытывают более быстрое истощение физиологических резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем и чаще имеют саркопению и низкую скорость ходьбы [17, 163]. В структуре полиморбидности анемия занимает особое место. Например, D. E. Forman и соавт. рассматривают ее как составляющее звено полиморбидности у пожилых пациентов с ССЗ [139]. Тем не менее по полученным в настоящем исследовании данным, структура полиморбидности у пациентов с анемией не отличалась от таковой у пациентов без этого нарушения. С этим согласуются данные ученых из Китая, обследовавших 1002 пациента, среди которых у 68,5% имелась анемия, однако достоверные различия в нозологической структуре полиморбидности также отсутствовали [200]. При этом наличие анемии приводило к значимому ухудшению гериатрического статуса: исследуемые в настоящей работе пациенты хуже выполняли тесты, включенные в КГО, у них чаще наблюдались такие ГС, как зависимость от помощи окружающих в повседневной жизни, деменция, сенсорный дефицит по слуху, недержание мочи, хронический болевой синдром и риск развития мальнутриции. Аналогичные данные были получены авторами и ранее, но в другой популяции пожилых пациентов (пациентов, госпитализированных в стационар). При этом результаты кистевой динамометрии у пациентов с анемией несколько превышали показатели мышечной силы у пациентов без анемии. Вероятно, это было связано с более высокой долей мужчин в группе пациентов с анемией, у которых гендерно-обусловленные результаты динамометрии в среднем остаются более высокими, чем у женщин. При снижении гемоглобина в

зарубежных исследованиях также было установлено увеличение частоты выявления отдельных ГС (саркопении, падений, переломов, снижения слуха, когнитивных нарушений и депрессии) [203, 285]. Эти данные представляются очень важными для подтверждения необходимости в проведении КГО у мультиморбидных пациентов с анемией, а также в назначении лечения не только хронических заболеваний, входящих в структуру мультиморбидности, но и гериатрических синдромов. Кроме того, значимым выводом настоящего исследования стало то, что при наличии анемии у пожилых лиц с мультиморбидностью увеличивается риск наступления смерти (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,22–3,09, $p=0,005$). Так, при оценке содержания гемоглобина среди всех впоследствии умерших пациентов (с анемией и без) было обнаружено, что его значения в среднем были ниже на 7 г/л у умерших пациентов по сравнению с выжившими. Аналогичные результаты были получены и в испанском исследовании [118].

Если говорить о питании, то данные исследований указывают, что его адекватный статус может положительно влиять на процесс старения, способствуя улучшению качества жизни и предотвращению развития хронических заболеваний и наступления смерти [216]. Таким образом, поддержание нормального статуса питания является важным протективным фактором, которому следует уделять больше внимания с целью улучшения качества жизни лиц пожилого возраста.

Что касается депрессивных расстройств, то среди пациентов с соматическими заболеваниями их распространенность достаточно высока. Согласно результатам исследований, между депрессивными расстройствами и развитием ССА существует определенная взаимосвязь, которую начали отмечать довольно давно. Например, было установлено, что у пациентов с ССА распространенность депрессивных симптомов варьируется в диапазоне от 20,7% до 53,8%, [280]. В исследовании SADEM (*англ.* Study on Aging and Dementia in Mexico) по данным изучения деменции у мексиканцев пожилого возраста Т. Juarez-Cedillo и соавт. указали на наличие взаимосвязи депрессии с ССА (ОШ 11,23; 95% ДИ 10,89–11,58) и преастений (ОШ 3,82; 95% ДИ 3,72–3,93) по сравнению с

пожилыми лицами в возрасте старше 60 лет без СА [204]. Кроме того, в исследовании пожилых жителей г. Лерида, Испания (*англ.* Survey on Fragility in Older People in Lleida, FRALLE), по результатам многофакторного анализа было установлено, что депрессивная симптоматика связана с высоким риском развития СА (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,37–7,13). При этом недиагностированное депрессивное расстройство на фоне соматических заболеваний может замедлить выздоровление и ухудшить прогноз [205, 340].

К маркерам старения и, следовательно, факторам риска наступления смерти, также относятся сенсорные нарушения. В 2020 г. японские ученые опубликовали результаты 10-летнего наблюдения, согласно которым нарушение слуха или сочетание нарушения слуха и зрения могут быть независимыми факторами риска наступления смерти у лиц среднего и пожилого возраста [284]. В исландском 5-летнем исследовании было также установлено, что у пожилых мужчин со снижением слуха риск наступления смерти по любой причине (особенно от острых сердечно-сосудистых нарушений, угрожающих жизни) был более высоким [133]. Помимо этого, было обнаружено, что распространенность слухового сенсорного дефицита удваивается с каждой декадой жизни. Например, у лиц в возрасте старше 80 лет снижение слуха (дву- и односторонняя тугоухость, диагностированная согласно критериям ВОЗ) наблюдается примерно в 89% случаев [2]. Согласно данным Национального обследования состояния здоровья и питания в США за 2005–2006 гг., потеря слуха имела у 63% лиц в возрасте 70 лет и старше [176]. При этом, несмотря на высокую распространенность тугоухости, данные многочисленных исследований указывают, что только одна треть лиц с нарушениями слуха в возрасте старше 70 лет пользуется слуховыми аппаратами. Причем среди тех, у кого есть слуховые аппараты, 10% никогда ими не пользовались [284]. Важно отметить, что приведенные выводы были сделаны только в отношении снижения слуха или сочетания снижения слуха и зрения, а снижение зрения риском более раннего наступления смерти не сопровождалось. Имеется множество теорий, с помощью которых нарушения слуха связывают с повышением риска наступления смерти. К ним относятся общие патологические

механизмы, такие как митохондриальная дисфункция [284], генерализованное воспаление [400] и микроангиопатия [153, 246], которые потенциально могут способствовать как ухудшению слуха, так и повышению риска наступления смерти.

Последствиями развития ССА могут стать маломобильность, утрата автономности и смерть [230]. Таким образом, прогноз при ССА мало обнадеживающий: у пациентов в возрасте старше 70 лет при отсутствии необходимых лечебных мероприятий прогрессирование ССА в течение 4,5 лет наблюдалось более чем в 40% случаев, причем обратимость этого синдрома была отмечена менее чем у 1% пациентов [14, 156]. Вместе с тем при своевременном диагностировании ССА и назначении необходимого лечения наблюдается значительное снижение выраженности астении, уменьшение затрат на лечение [147] и улучшение качества жизни пациентов, связанного со здоровьем [14, 123].

Что касается наиболее информативных биомаркеров для диагностики и определения прогноза при СА, имеющиеся международные данные указывают, что в этой области ведется активный поиск. Изучаются такие маркеры, как содержание креатинина, альбумина и нескольких циркулирующих биомаркеров (NT-proBNP, цистатина С, холинэстеразы, прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), апоА1, интерлейкина(ИЛ)-1, ИЛ-6 и ИЛ-18, катехоламинов, ренина, альдостерона, эндотелина-1). Например, у лиц старческого возраста повышается содержание провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α , СРБ) даже при отсутствии более или менее выраженных признаков воспаления, в отличие от лиц среднего и пожилого возраста. Кроме того, при более низких концентрациях атерогенных липидов (ОХС и холестерина ЛПНП) прогноз менее благоприятен, чем при более высоком их содержании. К возможным прогностическим факторам неблагоприятных исходов в пожилом возрасте также относят снижение продукции гормонов, относительное увеличение содержания жировой ткани и ее перераспределение в организме, наличие субклинических хронических инфекций, нарушений микробиоты кишечника и тяжелых

хронических заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных [110, 141, 242, 401].

Однако ввиду изменения значений биомаркеров с возрастом на основе перекрестных исследований, установлено, что у долгожителей наблюдается более высокое содержание ОХС [291], а также более низкая концентрация глюкозы, креатинина и мочевой кислоты, чем у пожилых лиц более младшего возраста.

В настоящем исследовании также получены интересные данные, свидетельствующие о значимости прогностических факторов выживаемости и риска смерти в группе долгожителей. Наиболее неблагоприятный прогноз был отмечен при повышении содержания альфа-1-глобулинов [ОШ 1,60; 95% ДИ 1,33–1,93] и увеличении ширины распределения эритроцитов (RDW) [ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01–1,12]. Эти данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, в которых показатель RDW был достоверным фактором краткосрочного прогноза выживаемости у пациентов в критическом состоянии, причиной которого стали такие нарушения, как острое поражение почек, цирроз печени и острая сердечная недостаточность. В исследовании D. Yao и соавт. [402] также была выявлена взаимосвязь между RDW и долгосрочным прогнозом у пациентов с раком молочной железы. По сравнению с группой с низкой RDW, в группе с высокой RDW ($> 13,82$) наблюдались более высокие значения числа лимфоцитов ($p=0,004$), содержания фибриногена ($p=0,043$) и высокочувствительного СРБ ($p=0,000$). Кроме того, в многомерном регрессионном анализе Кокса была установлена более низкая выживаемость в группе с высокой RDW (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,62–3,21; $p=0,024$) по сравнению с группой с низкой RDW. С учетом этого в настоящем исследовании в группе долгожителей были определены пороговые значения показателей, ассоциированных с высоким риском наступления смерти: повышение содержания альфа-1-глобулинов на 5 г/л и более и RDW на 21% и более.

Помимо этого, в различных исследованиях было установлено, что показатель RDW находится в сильной независимой связи с содержанием высокочувствительного СРБ [138, 357]. Было обнаружено, что у пациентов с более

высокой RDW, как правило, более высокое содержание ИЛ-6 [245]. Повышенные значения RDW также могут служить прогностическим фактором неблагоприятного исхода при различных злокачественных новообразованиях [402]. Механизм, которым можно было бы объяснить связь между RDW и выживаемостью или активностью заболевания, пока остается неясным. Тем не менее считается, что высокая RDW связана с хроническим воспалением, низким нутритивным статусом, окислительным стрессом и возрастными заболеваниями, которые приводят к изменениям эритропоэза [357]. Воспаление также способствует развитию нарушений процесса созревания эритроцитов, повреждению их мембран и, следовательно, увеличению RDW, что возможно, и является одним из механизмов. Кроме того, в модели быстрой предсердной стимуляции увеличение RDW было связано с окислительным стрессом и воспалением [411]. Как и воспаление, окислительный стресс может способствовать снижению выживаемости эритроцитов и повышению RDW.

Что касается наилучшего прогноза выживаемости в группе долгожителей, то он находился в независимой корреляции с содержанием апоА1 [ОШ 0,99; 95% ДИ 0,98–0,99], свободного Т3 в сыворотке крови [ОШ 0,67; 95% ДИ 0,55–0,82] и витамина D в сыворотке крови [ОШ 0,96; 95% ДИ 0,94–0,99].

Повышенное содержание холестерина ЛПВП считается защитным фактором против развития ССЗ [228]. К основным белковым компонентам холестерина ЛПВП относится АпоА1, который играет важную роль в метаболизме липидов [136]. Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на наличие зависимости между содержанием ЛПВП и смертностью, с которой связано не только низкое содержание холестерина ЛПВП, но и, как ни парадоксально, его заметно высокий уровень (> 80 мг/дл у мужчин и > 100 мг/дл у женщин), особенно у мужчин. Кроме того, в исследовании С. С. Faaborg-Andersen и соавт. [120], в котором приняли участие более 500 000 человек, была выявлена линейная обратная зависимость между содержанием АпоА1 и смертностью от ССЗ: среди участников с содержанием АпоА1 на уровне нижнего дециля (0,42–1,22 г/л) наблюдались самые высокие показатели смертности по всем причинам и от ССЗ, в то время как

у участников с содержанием ApoA1 от 1,67 до 1,75 г/л (8-й дециль, эталон) смертность была самой низкой. После корректировки на факторы риска, включая возраст, пол, расу, ИМТ, содержание триглицеридов и холестерина ЛПНП, СКФ, а также наличие в анамнезе АГ, СД, курения и употребления алкоголя, была выявлена четкая U-образная зависимость между содержанием ApoA1 как непрерывной переменной и наступлением неблагоприятных событий, при этом их частота была выше как при низком, так и при высоком содержании ApoA1. Эти показатели сопоставимы с данными, полученными в группе долгожителей из выборки настоящего исследования: пороговое значение содержания апоA1, ассоциированное с низким риском наступления смерти, составляло более 115 мг/дл.

Помимо этого, известно, что повышение содержания свободного Т3 с возрастом относится к защитным факторам против наступления смерти. Это позволяет предположить, что возрастное снижение содержания Т3 и соотношения Т3/Т4 оказывает важное влияние на продолжительность жизни. Эти данные подтверждаются результатами многочисленных исследований функции свободных Т3 и Т4 в различных группах пациентов, в том числе с СА [307]. Например, было установлено, что снижение содержания свободного Т3 зависит от тех же факторов, которые способствуют развитию СА. При этом низкие значения свободного Т3 могут способствовать развитию СА. Кроме того, в исследовании, проведенном Abdel-Rahman и соавт., было выявлено наличие связи между отклонениями гормонов щитовидной железы от нормы и развитием СА у пациентов с хронической болезнью почек [20]. В исследовании, проведенном A. Bertoli и соавт. в 2017 г. [51], также было установлено, что более низкие значения свободного Т3 наблюдаются у пациентов с более высоким количеством и степенью тяжести сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с менее качественным питанием. При этом пороговое значение свободного Т3 менее 2,3 пг/мл было значимым для выявления пациентов с СА и обладало чувствительностью 73,91% (95% ДИ 51,60–89,77%) и специфичностью 74,19% (95% ДИ 55,39–88,14%). Кроме того, в недавних исследованиях было обнаружено, что измерение содержания свободного

T3 может иметь высокую клиническую значимость, а также что комбинированная терапия лиотиронином и левотироксином может принести пользу пациентам с выраженными симптомами, что согласуется с данными о важной роли возрастных изменений содержания T3. Примечательно, что, наряду с другими описанными биомаркерами, этот показатель позволяет не только прогнозировать продолжительность жизни в краткосрочной перспективе, но и продолжает определять смертность в долгосрочном периоде [237]. В настоящем исследовании пороговое значение свободного T3, ассоциированное с низким риском наступления смерти, составляет 3,1 нмоль/л и более. Это соответствует возрастным изменениям содержания T3 и T4 и позволяет предположить, что данный показатель может быть важным фактором, связанным с продолжительностью жизни. Повышение содержания свободного T3 и снижение содержания свободного T4 относятся к факторам, защищающим от наступления смерти (коэффициенты риска 0,88 и 1,26 соответственно, $p < 0,01$), на которые не влияют такие маркеры, как ожирение, окружность талии и другие факторы риска.

На следующем этапе настоящего исследования была выполнена стратификация пациентов с СА на основании выявленных прогностических факторов, которая позволяет определить лиц с высоким риском наступления неблагоприятных исходов и должна учитываться при дальнейшей разработке протоколов ведения пациентов с СА. Прототипом прогностического индекса стал индекс СА, разработанный К. Rockwood и соавт. [331] на основе модели накопления дефицитов, в число которых входили различные заболевания, отдельные показатели физического здоровья и гериатрические синдромы. Данный индекс используется по большей части в научных исследованиях и из-за объемности и трудоемкости практически неприменим в клинической практике, поскольку включает в себя от 40 до 70 показателей. Это обусловило необходимость разработки краткого прогностического индекса на основе большого объема клинических данных с использованием показателей КГО.

Разработка гериатрического индекса проводилась с использованием инструментов оценки, широко применяемых в гериатрической практике. Функциональное состояние оценивалось с помощью индекса повседневной жизнедеятельности (ADL), он определяет уровень зависимости / независимости от шести ежедневных действий по уходу за собой, включая прием ванны, посещение туалета, прием пищи, одевание, контроль тазовых функций (мочеиспускания и опорожнения кишечника), а также перемещение (в постель или кресло и из них), и шкалы инструментальной повседневной жизнедеятельности (IADL), которая оценивает независимость в восьми видах деятельности, более сложных с позиции функционального и когнитивного статуса, чем те, которые указаны в индексе ADL, включая управление финансами, прием лекарств, пользование телефоном, покупки, пользование транспортом, приготовление пищи, выполнение работ по дому и стирку. Приём лекарств определялся в соответствии с системой классификации анатомо-терапевтическо-химической (АТХ-классификация), и регистрировалось количество лекарств, которые пациенты принимали на момент поступления.

Попытки разработать прогностические индексы предпринимаются во всем мире, однако большинство шкал учитывают только степень тяжести заболевания и наличие мультиморбидности. При этом в последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что прогноз у пожилых пациентов тесно связан не только с наличием сопутствующих заболеваний, но и определяется степенью тяжести физических, когнитивных, биологических и социальных нарушений. В 2008 г. на основе информации, полученной при проведении КГО, был разработан многомерный прогностический индекс, позволяющий прогнозировать смертность у госпитализированных пожилых пациентов [315]. Кроме того, в последние годы подобные шкалы стали успешно применяться для определения прогноза у пожилых пациентов с острыми заболеваниями и нарушениями. Их высокая прогностическая достоверность была подтверждена в когортных исследованиях у пожилых пациентов в Швеции [34]. В обсервационном проспективном исследовании также была установлена корреляция между применением энтерального зондового

питания и высоким риском наступления смерти у пациентов с СА [382]. Применение шкал, в основе которых лежит гериатрический статус, позволило установить их более высокую прогностическую мощь в отношении смертности по сравнению с расчетом показателя с использованием шкал Рокколла и Глазго — Блатчфорда (у пациентов с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) и шкалы Чайлда — Пью (у пациентов с циррозом печени). Кроме того, надежность и точность подобных шкал была установлена при прогнозировании исходов у пациентов с пневмонией, сердечной недостаточностью, ИМ, ТИА, онкологическими заболеваниями, депрессией и деменцией [275, 316, 317].

В настоящее время определение гериатрического индекса и клинических фенотипов позволяет выделить пациентов из группы высокого риска, а также пациентов, требующих применения определенного типа вмешательства. При этом при применении указанной системы значительная часть пациентов попадает в группу высокого риска, в которой уровень неблагоприятных исходов составляет 60%. Кроме того, анализ данных в течение трех лет у пациентов с СА, а также полученные кривые выживаемости (см. рис. 21) указывают, что с изменением группы риска происходит скачкообразное увеличение уровня летальности. Прогноз у пациентов с СА при этом определяется и клиническим фенотипом. Об этом свидетельствуют результаты кластерного анализа, который показал, что наиболее неблагоприятный прогноз имеется у когнитивного и низкофункционального фенотипов, и это указывает на значительное изменение структуры смертельных исходов на разных этапах наблюдения. Это также указывает на крайнюю неоднородность популяции пациентов с СА пожилого и старческого возраста. Несмотря на это, разработанный индекс и выделенные клинические фенотипы обладают приемлемой прогностической ценностью при оценке пациентов с СА при их долгосрочном ведении.

Важно также отметить, что СА выявляется как у лиц среднего возраста, так и у пожилых лиц, и связана со смертностью независимо от степени тяжести мультиморбидности, возраста, пола, социально-демографических факторов и

факторов образа жизни. Кроме того, СА связана с целым рядом хронических нарушений. Поэтому, в клинических рекомендациях следует особое внимание обращать на важность выявления и устранения СА в различных клинических ситуациях. К сожалению, специфические терапевтические стратегии ведения пациентов с ССА пока не разработаны и не апробированы. При этом имеются доказательства эффективности применения многофакторных вмешательств, направленных на профилактику неблагоприятных исходов при СА. Например, внедрение многопрофильных программ медицинской помощи при различных заболеваниях (декомпенсации ХСН, ХОБЛ, онкологических заболеваниях) позволяет значительно снизить общую смертность и вероятность повторных госпитализаций [162].

Тем не менее необходимо учитывать данные о неоднородности ответа на лечение у пациентов мультиморбидного фенотипа, а также то, что в некоторых случаях эффективное лечение одного заболевания может способствовать оптимизации лечения другого заболевания. Например, оценка частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных со строгим контролем гликемии при СД у лиц с разным уровнем мультиморбидности изучали ранее в одном из крупных исследований [167]. При этом было установлено, что достижение содержания $HbA1c \leq 6,5\%$ позволяет снизить 5-летнюю частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с мультиморбидностью легкой и умеренной степени тяжести (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,42–0,85; $p=0,005$) в отличие от пациентов с тяжелой мультиморбидностью (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,68–1,25; $p=0,61$). На основании этих данных был сделан вывод о том, что у пациентов с высоким уровнем мультиморбидности при СД 2-го типа интенсивный контроль содержания глюкозы влияет на уровень сердечно-сосудистого риска в меньшей степени. В исследовании по оценке эффективности лечения пациентов с сердечной недостаточностью (*англ.* Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failure trial, ATMOSPHERE) показано, что при наличии СА наблюдается повышение вероятности клинически значимого ухудшения состояния здоровья через один год на 60% [106].

Также, следует учитывать, что как медикаментозные, так и немедикаментозные схемы лечения могут стать обременительными для пациентов с мультиморбидностью [40, 335], при этом полипрагмазия часто связана с появлением такой серьезной проблемы, как неблагоприятное лекарственное взаимодействие. Применение критериев STOPP (*англ.* Screening Tool of Older Person's Prescriptions, 2023), который включает 133 значимых препарата, назначение которых неприемлемо у пожилых лиц в отдельных ситуациях [32, 43], также как критериев START (*англ.* Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment), включающий 80 препаратов, которые обязательны к назначению при определенных заболеваниях также проводилось пациентам в рамках комплексных программ, разработанные по результатам КГО с учетом фенотипов и гериатрического индекса, что позволило улучшить гериатрический статус пациентов с СА в проспективном 1 летнем наблюдении [309].

Раннее выявление и лечение мальнутриции, а также подобранная нутриционная терапия позволила не только улучшить статус питания, но и снизить частоту неблагоприятных исходов у пациентов с СА, что свидетельствует о целесообразности применения комплексных программ поддержки питания в рамках лечения данной категории пациентов. В рамках комплексных мер, включающих активизацию физических и когнитивных возможностей, у пациентов гериатрического профиля необходимо проводить коррекцию хронической боли, для лечения которой применяют как медикаментозную терапию так и различные нефармакологические подходы, в том числе связанные с изменением образа жизни [21, 86], что позволяет улучшить качество жизни таких пациентов. При этом в первую очередь следует проводить коррекцию ХНИЗ и факторов, способствующих их развитию [278]. Уменьшить проявления СА или даже предотвратить ее развитие среди лиц с предельным резервом также позволяет лечение, направленное на снижение сердечно-сосудистых и метаболических рисков и связанных с ними функциональных ограничений. Кроме того, следует помнить, что в долгосрочной перспективе у пациентов с СА значительно

повышается риск ухудшения состояния здоровья по сравнению со здоровыми пациентами.

В рутинной клинической практике в процессе лечения основного и (или) сопутствующих заболеваний врачи часто недооценивают значимость снижения показателей физического функционирования, гериатрических синдромов, включая СА, нарушений эмоционального статуса и других возрастных нарушений. При этом, помимо вмешательств, применяемых для лечения хронических заболеваний, значимую пользу пациентам с СА может принести физическая реабилитация, направленная на улучшение состояния здоровья, повышение толерантности к физическим нагрузкам и функциональной активности. Например, в исследовании по изучению эффективности применения физических упражнений у пациентов с сердечной недостаточностью, мультиморбидностью и СА (*англ.* Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training, HF-ACTION) было выявлено улучшение состояния здоровья при выполнении программы аэробных упражнений, сопоставимое с таковым у практически здоровых пациентов [302]. Кроме того, в исследовании реабилитации у пациентов пожилого возраста, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности (*англ.* Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients, RENAB-HF), специально разработанная программа физиотерапии, нацеленная на развитие силы, равновесия, подвижности и выносливости, обеспечила снижение выраженности СА и улучшение состояния здоровья через 3 месяца по сравнению со стандартным послегоспитальным лечением [227].

Что касается настоящей работы, то, поскольку исследуемая популяция включала мультиморбидных пациентов с разнообразными заболеваниями, ССА и другими гериатрическими синдромами, а также учитывая тесную связь ССА с мультиморбидностью, который в ряде случаев может стать самостоятельной причиной функциональных нарушений [13], при составлении протокола исследования и реабилитационных программ основной фокус был направлен именно на показатели гериатрического статуса, а не на конкретные соматические нарушения и (или) острую ситуацию (стресс, хирургическое вмешательство и

проч.). Правильность такого подхода подтверждается данными ряда исследований, которые указывают, что обеспечение комплексной мультидоменной гериатрической реабилитации на этапе госпитализации пациентов, а затем на амбулаторном этапе после выписки может быть эффективным при лечении пациентов с различными острыми/подострыми нарушениями [50, 279, 299]. Тем не менее в большинстве исследований основное внимание уделяется коррекции физической активности. Например, в работе D. W. Kitzman и соавт. было установлено, что в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, обеспечение ранней многокомпонентной физической реабилитации способствует значимому улучшению исходов и ускорению восстановления по сравнению со стандартным подходом [227]. Кроме того, в исследовании T. P. M. M. Vluggen и соавт. была продемонстрирована эффективность гериатрической реабилитации в раннем периоде после инсульта [387]. В других исследованиях также получены данные об эффективности реабилитации у пожилых пациентов с ревматоидным артритом [299], ХОБЛ [391] и ХСН [292]. Помимо этого, данные большого пула исследований указывают на значимость реабилитации у пожилых пациентов в постоперационном периоде [276].

Еще одним пробелом в клинической практике является потребность в обучении и подготовке медицинских работников. Многие специалисты, работающие с пациентами пожилого и старческого возраста не осведомлены о скрининге и диагностике СА, в том числе о влиянии СА на прогноз и неблагоприятные исходы при госпитализации, проведении экстренных и плановых оперативных вмешательств, декомпенсации ХНИЗ, возможностях лечения данного синдрома. Данные по оценке подготовки медицинских работников в области синдрома старческой астении, показал, что они повысили осведомленность медицинских работников и их самооценку компетентности в оценке СА. Необходимо оптимизировать междисциплинарное ведение синдрома старческой астении, например взаимодействие между первичными медицинскими учреждениями, реабилитационными центрами, психиатрическими и смежными медицинскими

учреждениями. Важно внедрять научно обоснованные методы, подходы и вмешательства, направленные на ведение СА при различных заболеваниях, в том числе в качестве примеров можно привести растущее количество доказательств в поддержку совместного ведения таких ХНИЗ как артериальная гипертензия, ХСН, ХОБЛ и сахарный диабет.

Подобные программы должны быть направлены на предотвращение перехода пациентов в группу с утратой автономности. При работе с такими пациентами следует учитывать ожидаемую продолжительность жизни и приоритеты пациента и его родственников или опекунов (выживаемость, независимость от помощи окружающих, обезболивание и облегчение симптомов, потребность в паллиативной помощи), взвешивая ожидаемую пользу и потенциальные риски лечения. Прогноз у пациентов мультиморбидного фенотипа определяется, главным образом, уровнем функционирования, а также степенью физических, когнитивных, биологических и социальных нарушений. Принимая во внимание весь спектр проблем пациентов, модель медицинской помощи должна быть основана на взаимодействии множества служб (патронаж, система длительного ухода, дома престарелых, пансионаты, паллиативные службы и хосписы).

В настоящем исследовании также была установлена эффективность применения комплексного подхода у пациентов с СА, независимо от имеющихся сопутствующих заболеваний. Уже через три недели проведения комплексной гериатрической реабилитации было зарегистрировано улучшение не только показателей физической активности (оценок в батарее тестов SPPB и результатов динамометрии), но и показателей когнитивного (динамики оценок по шкале МОСА) и эмоционального статусов (уменьшение суммы баллов по шкале GDS-15 и индекса тяжести инсомнии), а также самооценки интенсивности боли по ВАШ у пациентов с разной степенью выраженности СА. В группе СА с ГИ1 также было отмечено улучшение целого ряда показателей: через 21 день снижение риска или переход в группу преастении отмечался значимо чаще, чем повышение риска с переходом в группу ГИ2: 21 (21,6%) и 2 (2,1%) соответственно ($p < 0,001$ в

биномиальном тесте). Через год у пациентов с исходно низким риском и СА улучшение и ухудшение состояния происходило с одинаковой частотой: 3 (11,5%) и 2 (7,7%) соответственно ($p=1,00$).

В данном контексте важно отметить, что в доступных на сегодняшний день исследованиях с применением технологий гериатрической реабилитации чаще всего используются долгосрочные программы длительностью 3–6 месяцев и более [42, 377]. В отличие от этого, в рамках настоящей работы была проведена краткосрочная 21-дневная программа реабилитации с последующим наблюдением пациентов. Причем даже при такой малой длительности гериатрической реабилитации удалось подтвердить ее положительное влияние на функциональный статус пациентов. Учитывая социальные аспекты, кратковременность таких программ делает их более доступными, что особенно важно для пациентов гериатрического профиля, у которых часто имеется зависимость от помощи окружающих и другие обстоятельства, затрудняющие многократное посещение реабилитационных центров.

Кроме того, следует обратить внимание на то, что достаточно стойкого положительного эффекта позволяют достичь программы тренировок, направленные на улучшение равновесия, скорости ходьбы, выносливости (физических возможностей), способности к выполнению сложных видов деятельности и повышение общего уровня активности (функционального статуса) [341]. Влияние физической активности на риск развития СА оценивали во многих исследованиях [215, 273, 370]. Например, в работе M. D. Peterson и соавт., которое включало 3050 участников, изучали связь между изменением мышечной силы и показателями смертности. По результатам был сделан вывод о том, что сила сжатия кисти в значительной степени коррелировала со смертностью по всем причинам [314]. Тем не менее следует отметить, что, несмотря на формулировку консенсуса о благоприятном влиянии физической нагрузки на функциональный статус и риск развития СА, результаты ряда исследований по-прежнему носят противоречивый характер. В частности, в ходе исследования в группе из 175 мужчин и 206 женщин в возрасте от 50 до 80 лет была проведена оценка

долгосрочного влияния (в течение 10 лет) регулярной физической активности на опорно-двигательную систему, работоспособность и риск переломов [96]. По результатам было установлено аналогичное значимое снижение мышечной силы (в среднем на $-2,9\%$, [95% ДИ $-3,1...-2,6$] в год у мужчин и на $-2,4\%$ [95% ДИ $-2,6...-2,2$] в год у женщин), равновесия (в среднем на $-1,2\%$ [95% ДИ $-1,6...-0,9$] в год у мужчин и на $-1,2\%$ [95% ДИ $-1,5...-0,9$] в год у женщин) и скорости ходьбы (в среднем на $-0,5\%$ [95% ДИ $-0,8...-0,2$] в год у мужчин и на $-0,6\%$ [95% ДИ $-0,9...-0,3$] в год у женщин). Однако в других исследованиях наблюдалось благоприятное воздействие физической нагрузки. Например, в работе W. Kemmler и соавт. с участием 659 пациентов в возрасте 65–80 лет основными критериями оценки были изменения силы мышц поясов верхних и нижних конечностей, мышечной массы, состава тела и функциональных способностей через 18 месяцев [220]. По результатам было установлено увеличение силы при разгибании конечностей, силы мышц нижних конечностей и отсутствие изменений показателей силы сжатия кисти. Аналогичные результаты были получены в исследовании N. C. Netzer [295].

В настоящем исследовании результаты оценки динамики показателей здоровья у пациентов с СА при проведении лечения указывают на улучшение физического функционирования через 12 месяцев наблюдения. Были отмечены увеличение силы захвата (результаты динамометрии правой руки составили $24,7 \pm 3,3$ кг на исходном уровне и $26,1 \pm 8,7$ кг через 3 месяца; $p = 0,004$) и улучшение общего физического функционирования, о чем свидетельствовало повышение оценок в батарее тестов SPPB с $8,8 \pm 2,5$ до $9,1 \pm 2,3$ балла ($p = 0,013$). Кроме того, результаты оценки динамики показателей здоровья у пациентов с СА низкофункционального фенотипа указывают на снижение количества госпитализаций, общей смертности и институализации через 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты указывают на настоятельную необходимость оптимизации медицинской помощи с целью более полного удовлетворения потребностей групп пациентов со сложным

комплексом нарушений. Подход к ведению пациентов с СА и гериатрическими синдромами также предполагает персонализированную оценку и разработку индивидуального плана лечения. В рамках этого процесса оценка гериатрического индекса и фенотипа СА помогает разрабатывать и внедрять меры реабилитации, обеспечивать социальную вовлеченность пациента и уделять должное внимание поддержанию его когнитивных функций. Результаты изучения эффективности исследуемых программ подтверждают обратимость СА при нетяжелых формах; это еще одна из причин, по которой ведение пациентов должно строиться с учетом групп риска и клинических фенотипов.

СА и здоровое долголетие становятся всё более важными областями исследований, которые будут приобретать всё большее значение по мере старения населения мира. Дальнейшее изучение СА и её исследование в контексте новых концепций имеет важное значение для развития исследований и содействия здоровому долголетию среди растущего числа пожилых людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром СА является ключевым гериатрическим синдромом, который высоко распространен в популяции пожилых лиц и тесно связан с высоким риском утраты автономности и смертности. Именно это определяет актуальность изучения данного синдрома с целью формирования комплексного подхода к оценке эпидемиологических, клинических и диагностических аспектов, направленных на выявление и комплексное лечение СА. Наднозологическая концепция СА наиболее ярко отражает ее междисциплинарный характер и высокую научно-практическую значимость, в которой объединены ключевые медицинские задачи:

1) приоритет широкой диагностики СА на амбулаторном этапе, и, следовательно, своевременный контроль рисков, связанных с ухудшением функционального статуса и прогрессированием зависимости от помощи окружающих;

2) определение клинических вариантов СА с выделением групп риска;

3) оптимизация стратегии ведения пациентов с СА с внедрением комплекса многомерных вмешательств, ориентированных на поддержание функционального и когнитивного статуса.

Структура настоящей работы состояла из следующих ключевых направлений:

- блок с оценкой показателей распространенности и заболеваемости в различных возрастных группах;
- характеристика СА по группам риска и фенотипам в различных возрастных популяциях;
- анализ структуры и факторов риска смерти при СА;
- изучение клинических прогностических факторов утраты автономности;
- анализ влияния индивидуальных программ лечения/реабилитации на улучшение функционального статуса и обратимость СА.

В рамках исследования была проведена всесторонняя комплексная оценка состояния проблемы СА с клинической точки зрения и с учетом современных научных разработок. Изучение распространенности СА включало более 2553 пациентов из 11 регионов РФ, и составила 12,1%, причем наблюдалось возрастное увеличение ее распространенности в группах пациентов в возрасте 65–75 лет и старше. Одной из значимых причин установленных тенденций является внедрение стандартов диагностики гериатрических синдромов и СА на амбулаторном этапе в соответствии с фенотипической и прогностической концепцией СА, что приводит к значительному увеличению количества пациентов с данным диагнозом.

Выявление клинических фенотипов СА может помочь в определении пациентов с разными траекториями старения и, соответственно, выполнять их маршрутизацию на последующих этапах. Исследование пациентов с СА (более 5,5 тыс. человек) с исходно сохранным функциональным статусом, показало, что прогрессирование СА до утраты автономности отмечается у 26% пациентов в течение 3-летнего периода наблюдения, тогда как выживаемость в группе пациентов с низкой функциональностью и сохранной автономностью составляет 67% и 89% соответственно. Эти данные подтверждают важность выделения клинических фенотипов, групп риска с целью маршрутизации и снижения влияния прогностических факторов ухудшения состояния.

В настоящей работе также была проведена оценка вклада различных факторов риска, ХНИЗ и ГС в общую структуру смертности у пациентов с СА. При анализе данных выживаемости и смертности таких пациентов было установлено, что повышение риска наступления смерти ассоциировано с определенными фенотипами и группами риска, что требует актуализации подходов к мониторингу с обязательной оценкой факторов риска. Кроме того, были определены совокупности наиболее значимых независимых прогностических факторов для различных клинических и возрастных групп, выявлены различия таких факторов в зависимости от возраста, а также установлены диагностические пороговые уровни различных показателей, имеющих количественное выражение.

Разработанный в настоящем исследовании гериатрический индекс позволит персонифицировать алгоритм мониторинга пациентов, требующих более тщательного наблюдения. Все эти аспекты указывают на актуальность поиска новых прогностических факторов, основанных на клинической и лабораторной диагностике. Кроме того, в настоящем исследовании установлено, что определенные клинические фенотипы СА ассоциированы с полиморфными маркерами генов АРОЕ, кодирующих ключевые ферменты и относящихся к основным звеньями патогенеза нарушения когнитивных функций при СА.

Помимо этого, оценка групп риска при СА может значимо улучшить диагностику данного синдрома. При этом следует учитывать, что гериатрический статус пациентов характеризуется не только очевидным снижением функциональности, но и высокой распространенностью хронической боли, психоэмоциональных и когнитивных нарушений, нарушений сна, мальнутриции, недержания мочи и сенсорных дефицитов. Причем различий между группой лежачих пациентов и основной группой маломобильных пациентов по частоте падений и переломов не выявлено; при этом у всех пациентов отмечалось низкое содержание витамина D.

Полученные в настоящей работе результаты указывают на необходимость направления фокуса на более раннее выявление СА и своевременное назначение вмешательств. В связи с этим врачи и специалисты органов здравоохранения нуждаются в доказательной базе, определяющей, какие вмешательства могут быть эффективными для снижения выраженности СА и (или) ее последствий. Будущие исследования должны быть направлены на изучение последствий СА в более широком возрастном диапазоне, в том числе у лиц, страдающих мультиморбидностью. Это послужит основой для разработки вмешательств, целью которых станет изменение или регрессирование указанного патологического процесса. Такие вмешательства должны быть адаптированы к клиническому контексту, поскольку ни одно вмешательство, по всей вероятности, не будет применимо ко всем лицам, состояние которых соответствует критериям диагностирования СА.

Таким образом, в рамках настоящей работы был проведен комплексный анализ всех аспектов развития СА у пациентов пожилого и старческого возраста. Результаты исследования могут быть позиционированы в качестве научно-практической основы для оптимизации подходов к диагностике, лечению и персонализированному мониторингу пациентов с СА с целью их внедрения в практическую работу системы здравоохранения РФ для контроля стратегических рисков этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Старческая астения встречается у 12,1% амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше. Частота выявления старческой астении увеличивается с возрастом, составляет 5,7% у лиц в возрасте 65–74 лет, 11,7% у лиц в возрасте 75–84 лет и достигает 25,2% у лиц в возрасте 85 лет и старше.

2. Старческая астения ассоциируется с возрастом (ОШ 1,09) за каждый один год жизни, женским полом (ОШ 1,72), инсультом в анамнезе (ОШ 2,89), деменцией (ОШ 2,40), ревматоидным артритом (ОШ 2,11), остеопорозом (ОШ 1,80), хронической болезнью почек (ОШ 1,70), сахарным диабетом (ОШ 1,66) и атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОШ 1,63).

3. В группе пациентов с СА в возрасте 60-89 лет по результатам кластерного анализа клинико-лабораторных показателей и данных функционального, когнитивного и социального статусов были выделены 2 фенотипа СА с достоверно различным прогнозом: мультиморбидный и низкофункциональный. Выживаемость в течение 3 лет достигала 92% у пациентов с мультиморбидным фенотипом, составила 67% у пациентов с низкофункциональным фенотипом.

4. В группе пациентов в возрасте 90 лет старше по результатам кластерного анализа клинико-лабораторных показателей и данных функционального, когнитивного и социального статусов были выделены 5 фенотипов СА: мультиморбидный, сохранный, метаболический, когнитивный и низкофункциональный. Выживаемость в течение 1 года долгожителей в группах с разным фенотипом составила по убывающей: сохранный фенотип 89%, метаболический фенотип 82,4%, мультиморбидный 77,4%, когнитивный 72,6% и низкофункциональный фенотип 67%.

5. По данным ретроспективного 3-летнего исследования у пациентов в возрасте 60 лет и старше прогностическими факторами утраты автономности

являются СА (ОШ 1,663), мужской пол (ОШ 1,495), перенесенный инфаркт миокарда (ОШ 1,420) и депрессия (ОШ 1,271); по мере увеличения возраста риск утраты автономности повышается на 4% с каждым последующем годом жизни (ОШ 1,040); риск утраты автономности у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин.

6. По данным 3-летнего проспективного исследования:

У пациентов 60–64 лет независимым прогностическим фактором риска смерти является абдоминальное ожирение (ОШ 1,05); пороговое значение окружности талии (ОТ) составляет 100 см, вероятность наступления смерти при увеличении ОТ на 1 см повышается на 5% (чувствительность 86,7%, специфичность 40,1%).

В возрасте 65–74 лет риск смерти в течении 3 лет независимо ассоциируется с ИБС (ОШ 2,86).

В возрасте 75–89 лет вероятность наступления смерти повышается на 8% с каждым последующим годом жизни; снижение риска смерти ассоциировано с уровнем инструментальной функциональной активности (ОШ 0,87).

В возрасте 90 лет и старше к независимым факторам риска смерти в течении года относится уровень альфа-1-глобулинов от 5 г/л и более (ОШ 1,60,) и показатели ширины распределения эритроцитов (RDW) от 21% и выше (ОШ 1,07); снижение риска смерти независимо ассоциируется с уровнем инструментальной функциональной активности (ОШ 0,84), с апоА1 $\geq$ 115 мг/дл (ОШ 0,99) и свободного Т3 $\geq$ 3,1 нмоль/л (ОШ 0,67).

7. В группе пациентов с СА независимыми прогностическими факторами риска смерти в течение 3 лет являются депрессия (ОШ 1,25), мультиморбидность (ОШ 1,28), мужской пол (ОШ 1,70), снижение слуха (ОШ 1,74). У пациентов с СА с низкофункциональным независимыми прогностическими факторами смерти в течение одного года являются анемия (ОР 1,62) и снижение слуха (ОР 1,63)

8. Интегральный показатель для оценки риска смерти при СА — гериатрический индекс — включающий следующие показатели: базовая и инструментальная функциональная активность, статус питания, когнитивный статус, полипрагмазия, мультиморбидность и социальный статус. Гериатрический

индекс обладает удовлетворительной прогностической способностью в отношении прогнозирования смерти при 1-летнем ($AUC = 0,744$, 95% ДИ 0,63–0,81) и при 3-летнем наблюдении ($AUC = 0,631$, 95% ДИ 0,58–0,68). Значения ГИ позволяют стратифицировать пациентов по риску смерти: при $ГИ > 0,66$ трехлетняя смертность составляет 2,8%; при $ГИ 0,34–0,66$ — 12,5%; при $ГИ \leq 0,33$ — 60%. Высокие значения ГИ позволяют выделить пациентов с наилучшим прогнозом, повышение ГИ на 0,14 увеличивает выживаемость пациентов с СА на 81% в течение 3 лет (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,42–2,30).

9. Комплексные программы ведения пациентов в течении 21 дня на примере мультиморбидного фенотипа СА с оценкой в динамике параметров КГО и гериатрического индекса показали достоверное улучшение функционального, когнитивного, психоэмоционального статуса, статуса питания и снижение активности болевого синдрома у пациентов со СА, а также улучшение прогноза жизни в условиях стационарного реабилитационного центра.

10. Применение комплексных программ долгосрочного ведения пациентов со СА в выделенных группах с высоким и средним гериатрическими индексами показало эффективность в течении 12 месяцев в отношении сохранения функционального и когнитивного статуса: отмечено улучшение показателей мышечной силы, когнитивного и психо-эмоционального ($p < 0,05$); у пациентов со СА и высоким гериатрическим индексом отмечено достоверное снижение частоты обращения за неотложной помощью ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проводить скрининг с целью раннего выявления СА у пациентов пожилого и старческого возраста на всех этапах оказания медицинской помощи.
2. Индивидуальную программу ведения пациентов пожилого и старческого возраста необходимо разрабатывать с учетом фенотипов СА, определяющих объём и структуру медицинской помощи.
3. Рекомендуются использовать разработанный гериатрический индекс при проведении гериатрического консультирования для оценки влияния программ долгосрочного ведения пациентов со СА на прогноз.
4. При необходимости ускоренного принятия решения по тактике ведения пациента пожилого и старческого возраста рекомендовано использование гериатрического индекса как интегрального мультидоменного показателя прогноза и эквивалента комплексной гериатрической оценки.
5. Рекомендовано внедрение комплексных многокомпонентных программ ведения с акцентом на расширение физической активности у пациентов с СА для улучшения показателей функционального статуса, мышечной силы, когнитивной функции и долгосрочного прогноза жизни.
6. Образовательные программы для врачей первичного звена должны включать формирование навыков по выявлению СА, факторов риска неблагоприятных исходов, разработке комплексных медицинских программ, направленных на предупреждение преждевременного старения, снижения функционального и когнитивного статуса и смертности в данной группе пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в разработке диагностических, профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов со старческой астенией с учетом фенотипа и гериатрического индекса. Перспективным является дальнейшее исследование по поиску суррогатных и предиктивных биомаркеров для оценки эффективности ответа на разные комплексные программы долгосрочного ведения пациентов с СА. Это позволит улучшить качество жизни гериатрических пациентов, сохранить и улучшить их здоровье, увеличить продолжительность активной жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСК	— ацетилсалициловая кислоты
АпоА	аполипопротеин А
АпоВ	— аполипопротеин В
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВАШ	— визуально-аналоговая шкала
ВОЗ	— Всемирная Организация Здравоохранения
ГС	— гериатрический синдром
ДИ	— доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КБТФФ	— краткая батарея тестов физического функционирования
КГО	— комплексная гериатрическая оценка
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛФК	лечебная физическая культура
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОП	— остеопороз
ОШ	— отношение шансов

РФ	– Российская Федерация
СА	– старческая астения
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
США	– Соединенные Штаты Америки
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТТГ	– тиреотропный гормон
УКР	– умеренные когнитивные расстройства
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХНИЗ	хронические неинфекционные заболевания
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ADL	activities of daily living (базовая функциональная активность)
FAB	The Frontal Assessment Battery, FAB (шкала лобной дтсфункции)
FDA	– Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)
GCP	– Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика)
GDS-15	– Geriatric Depression Scale – 15 (Гериатрическая шкала депрессии - 15)
IADL	instrumental Activities of Daily Living Scale (инструментальная функциональная активность в повседневной жизни)
ISI	– Insomnia Severity Index (Индекс выраженности бессонницы)
MMSE	– Mini Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического состояния)
MNA	– Mini-Nutritional Assessment (Краткая шкала оценки нутритивного статуса)

PHQ-9	– Patient Health Questionnaire – 9 (Шкала оценки здоровья)
SD	– стандартное отклонение
START- критерии	– Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
STOPP- критерии	– Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions
TUG-тест	– <i>Timed Up and Go</i> (Встань и иди)

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Термины и определения

автономность : Независимость от помощи окружающих и способность самостоятельно принимать решения.

базовая функциональная активность: Способность человека самостоятельно выполнять элементарные действия по самообслуживанию (персональная гигиена, прием пищи, одевание, прием ванны, посещение туалета, перемещение на небольшие расстояния, подъем по лестнице, контролирование мочеиспускания и дефекации).

гериатрический синдром : Многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, при котором ухудшается качество жизни, повышается риск наступления неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от помощи окружающих, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома, гериатрический синдром не является проявлением повреждений одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах. При этом развитие одного гериатрического синдрома повышает риск развития других гериатрических синдромов.

К гериатрическим синдромам относятся:

- старческая астения,
- деменция,
- делирий,
- депрессия,
- синдром поведенческих и психических нарушений у пациентов с деменцией,
- остеопороз,
- саркопения,

- функциональные нарушения,
- снижение мобильности,
- нарушение равновесия,
- головокружение,
- ортостатический синдром (ортостатическая гипотензия, ортостатическая тахикардия с симптомами или без),
- снижение зрения,
- снижение слуха,
- недержание мочи/кала
- Констипационный синдром,
- недостаточность питания (мальнутриция),
- обезвоживание,
- хронический болевой синдром.

делирий: Состояние острой спутанности сознания.

долгожители: Лица в возрасте 90 лет и старше согласно классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

инструментальная функциональная активность : Способность человека самостоятельно выполнять действия по самообслуживанию, более сложные, чем относящиеся к категории базовой функциональной активности (пользование телефоном, покупки, приготовление пищи, работа по дому, пользование транспортом, стирка, уборка, прием лекарственных препаратов, контроль финансов).

комплексная гериатрическая оценка : Многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и выявление социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня функциональной активности пациента.

остро возникшие функциональные нарушения : Снижение уровня функциональной активности, которое возникло в течение периода длительностью менее 30 дней.

преастения : Состояние, предшествующее развитию синдрома старческой астении, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно не достаточных для установления диагноза старческой астении.

пожилой возраст : 60–74 года согласно классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

полипрагмазия : Одномоментное назначение пациенту пяти и более наименований лекарственных препаратов или свыше десяти наименований при курсовом лечении.

полиморбидность (мультиморбидность): Наличие у одного пациента двух или более хронических заболеваний, независимо от активности каждого из них.

саркопения : Гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированной прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц.

старческая астения Гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, утраты автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами и полиморбидностью, потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента.

старческий возраст : 75–89 лет согласно классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

физическая активность: Любое движение тела, производимое скелетными мышцами и требующее расхода энергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боголепова, А. Н. Клинические рекомендации Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121. – №10-3. – С. 6-137.
2. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад по проблемам слуха, 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/deafness-and-hearing-loss/world-report-on-hearing/wrh-exec-summary-ru.pdf> (Дата обращения 20.05/2023 г.).
3. Горбунов, В. М. Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации / В. М. Горбунов, М. И. Смирнова, А. С. Курехян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 7. – С. 3666. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3666.
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23(4):311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
5. Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 2023. – 256 с.
6. Демографический прогноз Федеральной службы государственной статистики до 2046 года. URL:

<https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709> (Дата обращения 20.05/2023 г.).

7. Никонова, Т. В. Функциональная активность β -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета / Т. В. Никонова, Е. В. Пекарева, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 24-26.
8. Остапенко, В. С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы: авторефер. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30 / Остапенко Валентина Сергеевна. – М., 2017. – 24 с.
9. Прощаев, К. И. Старческая астения (frailty) как концепция современной гериатрии / К. И. Прощаев, А. Н. Ильницкий // Проблемы возрастной патологии в Арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты: сборник тезисов, статей российской научно-практической конференции с международным участием, Якутск, 07–08 апреля 2016 года. – Якутск: Альфа-Принт, 2016. – С. 93-103.
10. Прощаев, К. И. Клиническая эпидемиология синдрома нарушений передвижения у людей старческого возраста / К. И. Прощаев, А. Н. Ильницкий, В. И. Паникар [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 381-384.
11. Пушкова, Э. С. Долгожительство в Санкт-Петербурге / Э. С. Пушкова, Л. В. Ленская // Биомедицинский журнал. – 2003. – Т. 4. – № 29. – С. 32-4.
12. Тарловская Е.И.. Коморбидность и полиморбидность -современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом / Е. И. Тарловская // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S9. – С. 29-38.
13. Ткачева, О. Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – Т. 1. – С. 11–46.
14. Ткачева, О. Н. Влияние синдрома старческой астении и полиморбидности на потерю автономности и риск смерти у лиц в возрасте 60 лет и старше / О. Н.

- Ткачева, Н. К. Рунихина, Л.И. Меркушева [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 3. – С. 327-248.
15. Турушева А.В. Патологический вариант старения и возможности его коррекции: дис. ... д-ра мед. наук: 3.1.31 / Турушева Анна Владимировна. - СПб., 2022. - 322 с.
 16. Фролова Е.В. Комплексная гериатрическая оценка в первичном звене здравоохранения: цель и перспективы. Клиническая геронтология. 2010;16(11-12):41-45.
 17. Ховасова Н.О. Падения в пожилом и старческом возрасте: факторы риска, клиническое значение и профилактика. Дис. д-ра. мед. наук: 3.1.31 / Н.О. Ховасова Наталья Олеговна. - – М., 2023. – 314 с.
 18. Шарашкина, Н. В. Инструментальная зависимость в повседневной жизни и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / Н. В. Шарашкина, Н. М. Воробьева, И. В. Пермикина [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т. 8. – № 3. – С. 169-175.
 19. Шашкин, К. А. Оценка двигательных возможностей инвалидов пожилого возраста, страдающих остеохондрозом позвоночника / К. А. Шашкин, Д. М. Шапиро, Н. М. Валеев // Теория и практика физической культуры. – 2002. – Т. 7. – С. 20-21.
 20. Abdel-Rahman, E. M. Thyroid hormone abnormalities and frailty in elderly patients with chronic kidney disease: a hypothesis / E. M. Abdel-Rahman, W. Mansour, J. L. Holley // Semin Dial. – 2010. – Vol. 23(3). – P. 317-23.
 21. Abdulla, A. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people / A. Abdulla, N. Adams, M. Bone [et al.] // Age Ageing. – 2013. – Vol. 42(1). – P. i1-57.
 22. Aguayo, G. A. Comparative analysis of the association between 35 frailty scores and cardiovascular events, cancer, and total mortality in an elderly general population in England: An observational study / G. A. Aguayo, M. T. Vaillant, A. F. Donneau [et al.] // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15(3).– P. e1002543.

23. Ahmad, N. A. Association between functional limitations and depression among community-dwelling older adults in Malaysia / N. A. Ahmad, M. A. Abd Razak, M. S. Kassim [et al.] // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2020. – Vol.20 (2). – P.21-25.
24. Ahmadi, M. Clinical decision support system for quality of life among the elderly: an approach using artificial neural network / M. Ahmadi, R. Nopour // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 293.
25. Ahmadi, S. F. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population / S. F. Ahmadi, E. Streja, G. Zahmatkesh [et al.] // *Am. Med. Dir. Assoc.* – 2015. – Vol. 16(11). – P. 933-942.
26. Ailshire, J. A. Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US Adults as they survive to 100 / J. A. Ailshire, H. Beltrán-Sánchez, E. M. Crimmins // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 70(2). – P. 193-201.
27. Akker van den, M. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases / M. van den Akker, F. Buntinx, J. F. Metsemakers, S. Roos, J. A. Knottnerus // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 51(5). – P. 367-75.
28. Al Khalifah, R. The impact of vitamin D food fortification and health outcomes in children: a systematic review and meta-regression / R. Al Khalifah, R. Alsheikh, Y. Alnasser [et al.] // *Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 9(1). –P. 144.
29. Allison, D. B. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies / D. B. Allison, S. K. Zhu, M. Plankey [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26(3). – P. 410-416.
30. Alqahtani, B. A. Prevalence of frailty and associated factors among Saudi community-dwelling older adults: a cross-sectional study / B. A. Alqahtani, A.M. Alenazi, M. M. Alshehri [et al.] // *BMC. Geriatr.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 185.

31. Alvarez, J. A. Stratification in health and survival after age 100: evidence from Danish centenarians / J. 255A. Alvarez, A. Medford, C. Strozza, M. Thinggaard, K. Christensen // BMC. Geriatr. – 2021 – Vol. 21(1). – P. 406.
32. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity // J. Am. Geriatr. Soc. – 2012. – Vol. 60(10). – P. 1957-68.
33. Andersen, S. L. 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.] // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2012. – Vol. Apr;67(4):395-405.
34. Angleman, S. B. MPI_AGE Project Investigators. Multidimensional Prognostic Index in Association with Future Mortality and Number of Hospital Days in a Population-Based Sample of Older Adults: Results of the EU Funded MPI_AGE Project / S.B. Angleman, G. Santoni, A. Pilotto [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(7). – P. e0133789. doi: 10.1371/journal.pone.0133789
35. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, Vollenbroek-Hutten M, Germini F, Holland C. Predicting risk and outcomes for frail older adults: an umbrella review of frailty screening tools.et al // JBI Database System Rev. Implement. Rep. – 2017. – Vol. 15(4). – P. 1154-1208.
36. Arai, Y. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians / Y. Arai, C.M. Martin-Ruiz, M. Takayama [et al.] // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 2(10). – P. 1549-58.
37. Bachmann, S. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / S. Bachmann, C. Finger, A. Huss [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P.1718.

38. Bagshaw, M. A prospective multicenter cohort study of frailty in younger critically ill patients / M. Bagshaw, S. R. Majumdar, D. B. Rolfson [et al.] // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20 (1). – P. 175.
39. Bakker, T. J. Prevalence of psychiatric function disorders in psychogeriatric patients at referral to nursing home care--the relation to cognition, activities of daily living and general details / T. J. Bakker, H. J. Duivenvoorden, J. van der Lee [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2005. – Vol. 20(4). – P. 215-239.
40. Balandina, Y. Comparison of combined therapy of cad accompanied by gastroduodenal pathology / Y. Balandina, Z. Simonova, Y. Tarlovskaya // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 243-293.
41. Bandeen-Roche, K. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States / K. Bandeen-Roche, C. L. Seplaki, J. Huang [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 70(11). – P. 1427-1461.
42. Bao, M. The association between the Short Physical Performance Battery and longitudinal trajectories of depressive symptoms among Chinese older adults / M. Bao, J. Chao, N. Zhang [et al.] // *Psychogeriatrics*. – 2023. – Vol. 23(6). – P. 1027-1035.
43. Barry, P.J. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients / P. J. Barry, P. Gallagher, C. Ryan [et al.] // *Age Ageing*. – 2007. – Vol. 36(6). – P. 632-640.
44. Bastien, C. H. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research / C. H. Bastien, A. Vallières, C. M. Morin // *Sleep Med.* – 2001. – Vol. 2(4). – P. 297-307.
45. Batsis, J. A. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies / J. A. Batsis, D. T. Villareal // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14(9). – P. 513-537.
46. Beauchet, O. PRISMA-7 and Risk for Short-Term Adverse Events in Older Patients Visiting the Emergency Department: Results of a Large Observational and

- Prospective Cohort Study / O. Beauchet, K. Galery, C. Vilcocq [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2021. – Vol. 25(1). – P. 94-99.
47. Bekić, S. Clusters of Physical Frailty and Cognitive Impairment and Their Associated Comorbidities in Older Primary Care Patients / S. Bekić, F. Babič, V. Pavlišková [et al.] // Healthcare (Basel). – 2021. – Vol. 9(7). – P. 891.
 48. Bellia, C. Diabetes and cognitive decline / C. Bellia, M. Lombardo, M. Meloni [et al.] // Adv. Clin. Chem. – 2022. – Vol. 108. – P. 37-71.
 49. Bergmann, M. Survey participation in the survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE), Wave 1-6 / M. Bergmann, T. Kneip // Munich: Munich Center for the Economics of Aging. – 2017. – P. 48
 50. Bernabei, R. SPRINTT consortium. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project) / R. Bernabei, F. Landi, R. Calvani [et al.] // BMJ. – 2022. – Vol. 11. – P. 377.
 51. Bertoli, A. Low FT3: a possible marker of frailty in the elderly / A. Bertoli, A. Valentini, M. A. Cianfarani [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2017. – Vol. 10(12). – P. 335-341.
 52. Bigaard, J. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality / J. Bigaard, K. Frederiksen, A. Tjønneland [et al.] // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12(7). – P. 1042-1051.
 53. Biessels, G. J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications / G. J. Biessels, F. Despa // Nat. Rev. Endocrinol. – 2018. – Vol. 14(10). – P. 591-604.
 54. Bonnefoy, M. Efficacy of a home-based intervention programme on the physical activity level and functional ability of older people using domestic services: a randomised study / M. Bonnefoy, F. Boutitie, C. Mercier [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2012. – Vol. 16(4). – P. 370-377.
 55. Börsch-Supan, A. SHARE Central Coordination Team. Data Resource Profile: the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) / A. Börsch-Supan,

- M. Brandt, C. Hunkler [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42(4). –P. 992-1001.
56. Boureau, A. S. Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis / A. S. Boureau, J. N. Trochu, C. Colliard [et al.] // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 82(1). – P. 128-33.
 57. Boockvar, K. S. Palliative care for frail older adults: "there are things I can't do anymore that I wish I could . . . " / K. S. Boockvar, D. E. Meier // *JAMA.* – 2006. –Vol. 296(18). – P. 2245-53.
 58. Brown, P. J. The Depressed Frail Phenotype: The Clinical Manifestation of Increased Biological Aging / P. J. Brown, B. R. Rutherford, K. Yaffe [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24(11). – P. 1084-1094.
 59. Buchmann, N. Frailty and the Metabolic Syndrome - Results of the Berlin Aging Study II (BASE-II) / N. Buchmann, D. Spira, M. König [et al.] // *J. Frailty Aging.* – 2019. – Vol. 8(4). – P. 169-175.
 60. Buffel du Vaure, C. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis / C. Buffel du Vaure, P. Ravaud, G. Baron [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6(3) – P. e010119.
 61. Bunt, S. Social frailty in older adults: a scoping review / S. Bunt, N. Steverink, J. Olthof [et al.] // *Eur. J. Ageing.* – 2017. – Vol. 14(3). –P. 323-334.
 62. Buta, B. J. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments / B. J. Buta, J. D. Walston [et al.]. *Ageing Res. Rev.* – 2016. – Vol. 26. – P. 53-61.
 63. Cadore, E. L. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review // E. L. Cadore, L. Rodríguez-Mañas, A. Sinclair [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2013. – Vol. 16(2). – P. 105-14.
 64. Calderón-Larrañaga, A. Body mass trajectories and multimorbidity in old age: 12-year results from a population-based study / A. Calderón-Larrañaga, X. Hu, J. Guo [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 40(12). – P. 5764-5770.

65. Cameron, I. D. Rehabilitation and older people / I. D. Cameron, S. E. Kurrle / *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 177(7). – P. 387-91.
66. Campbell, A. J. Unstable disability and the fluctuations of frailty / A. J. Campbell, D. M. Buchner / *Age Ageing.* – 1997. – Vol. 26(4). – P. 315-8.
67. Canada, B. Cross-sectional and prospective association between personality traits and IADL/ADL limitations / B. Canada, Y. Stephan, H. Fundenberger [et al.] // *Psychol. Aging.* – 2021. – Vol. 36(3). – P. 309-321.
68. Canevelli, M. Reasoning about Frailty in Neurology: Neurobiological Correlates and Clinical Perspectives / M. Canevelli, F. Troili, G. Bruno // *J. Frailty Aging.* – 2014. – Vol. 3(1). – P. 18-20.
69. Caplan, G. A. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department--the DEED II study / G. A. Caplan, A. J. Williams, B. Daly [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2004. – Vol. 52(9). – P. 1417-23.
70. Cappe, M. Preoperative frailty screening, assessment and management / M. Cappe, P. F. Laterre, M. Dechamps // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2023. – Vol. 36(1). – P. 83-88.
71. Carmona-Torres, J. M. Disability for basic and instrumental activities of daily living in older individuals / J. M. Carmona-Torres, M. A. Rodríguez-Borrego, J. A. Laredo-Aguilera // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14(7). – P. e0220157.
72. Castrejón-Pérez, R. C. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: A population-based, cross-sectional study of Mexican older adults / R. C. Castrejón-Pérez, L. M. Gutiérrez-Robledo, M. Cesari [et al.] // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2017. – Vol. 7(6). – P. 925-930.
73. de Carvalho Bastone, A. Independent and combined effect of home-based progressive resistance training and nutritional supplementation on muscle strength, muscle mass and physical function in dynapenic older adults with low protein intake: A randomized controlled trial / A. de Carvalho Bastone, L. N. Nobre, B. de Souza Moreira [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2020. – Vol. 89. – P. 104098.

74. Cesari, M. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes / M. Cesari, G. Gambassi, G. A. van Kan [et al.] // *Age Ageing*. – 2014. – Vol. 43(1). – P. 10–12.
75. Cesari, M. Frailty: An Emerging Public Health Priority/ M. Cesari , M. Prince, J. A. Thiyagarajan [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2016. – Vol. 17(3). – P. 188-92.
76. Cesari, M. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons-results from the LIFE-P study / M. Cesari, B. Vellas, F. C. Hsu [et al.] LIFE Study Group // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 70(2). – P. 216-22.
77. Chan, D. D. Integrated care for geriatric frailty and sarcopenia: a randomized control trial / D. D. Chan, H. H. Tsou, C. B. Chang [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2017. – Vol. 8(1). – P. 78-88.
78. Chan, Y. M. Vision and Hearing Impairments Affecting Activities of Daily Living among Malaysian Older Adults by Gender / Y. M. Chan, N. Sahril, Y. Y. Chan [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18(12). – P. 62-71.
79. Chang, A. Y. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / A. Y. Chang, V. F. Skirbekk, S. Tyrovolas [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2019. – Vol. 4(3). – P. e159-e167.
80. Charlson, M. E. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties / M. E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi [et al.] // *Psychother Psychosom*. – 2022. – Vol. 91(1). – P. 8-35.
81. Cheng, E. Body Composition, Relative Dose Intensity, and Adverse Events among Patients with Colon Cancer / E. Cheng E, B. J. Caan, P. M. Cawthon [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2023. – Vol. 32(10). – P. 1373-1381.
82. Chiu, A. Barthel Index, but not Lawton and Brody instrumental activities of daily living scale associated with Sarcopenia among older men in a veterans' home in southern Taiwan / A. Chiu, M. Y. Chou, C. K. Liang [et al.] // *Eur. Geriatr. Med.* – 2020. – Vol. 11(5). – P. 737-744.
83. Chueh, H. W. on the behalf of the Red Blood Cell Disorder Working Party of The Korean Society of Hematology. High anemia prevalence in Korean older adults, an

- advent healthcare problem: 2007-2016 KNHANES / H. W. Chueh, H. L. Jung, Y. J. Shim [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 509
84. Clegg, A. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review / A. Clegg, L. Rogers, J. Young // *Age Ageing.* – 2015. – Vol. 44(1). – P. 148-52.
 85. Clegg, A. Frailty in elderly people / A. Clegg, J. Young, S. Iliffe, M. O. Rikkert, K. Rockwood // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381(9868). – P. 752-62.
 86. Cohen, S. P. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances / S. P. Cohen, L. Vase, W. M. Hooten // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397(10289). – P. 2082-2097.
 87. Collard, R. M. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard, H. Boter, R. A. Schoevers [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* // 2012. – Vol. 60(8). – P. 1487-92.
 88. Collerton, J. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study / J. Collerton, C. Martin-Ruiz, K. Davies [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2012. – Vol. 133(6). – P. 456-66.
 89. Correa-de-Araujo, R. Myosteatorsis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging / R. Correa-de-Araujo, O. Addison, I. Miljkovic [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 7(11) – P. 963.
 90. Costa Filho, A. M. Contribution of chronic diseases to the prevalence of disability in basic and instrumental activities of daily living in elderly Brazilians: the National Health Survey (2013) / A. M. Costa Filho, J. V. M. Mambrini, D. C. Malta [et al.] // *Cad Saude Publica.* – 2018. – Vol. 34(1). – P. e00204016.
 91. Counsell, S. R. Geriatric care management for low-income seniors: a randomized controlled trial / S. R. Counsell, C. M. Callahan, D. O. Clark [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298(22). – P. 2623-33.
 92. Coutinho, T. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual

- subject data / T. Coutinho, K. Goel, D. Corrêa de Sá [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57 (19). – P. 1877-86
93. Creavin, S. T. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations / S. T. Creavin, S. Wisniewski, A. H. Noel-Storr [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – P. CD011145
 94. Cruz-Jentoft, A. J. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // Age Ageing. – 2019. – Vol. 48(4). – P. 601.
 95. Cruz-Jentoft, A. J. Sarcopenia / A. J. Cruz-Jentoft, A. A.Sayer // Lancet. – 2019. – Vol. 393(10191). – P. 2636-2646.
 96. Daly, R. M. Association between changes in habitual physical activity and changes in bone density, muscle strength, and functional performance in elderly men and women / R. M. Daly, H. G. Ahlborg, K. Ringsberg [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2008. – Vol. 56(12). – P. 2252-60.
 97. Daniels, R. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling older persons: an overview / R. Daniels, S. Metzelthin, E. van Rossum [et al.] // Eur. J. Ageing. – 2010. – Vol. 7(1). – P. 37-55.
 98. Dao, H. H. The Relationship between Metabolic Syndrome and Frailty in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. H. Dao, M. J. Burns, R. Kha [et al.] // Geriatrics (Basel). – 2022. – Vol. 7(4). – P. 76.
 99. Dato, S. Frailty phenotypes in the elderly based on cluster analysis: a longitudinal study of two Danish cohorts. Evidence for a genetic influence on frailty / S. Dato, A. Montesanto, V. Lagani [et al.] // Age (Dordr). – 2012. – Vol. 34(3). – P. 571-82.
 100. De Biasio, J. C. Frailty in Critical Care Medicine: A Review / J. C. De Biasio, A. M. Mittel, A. L. Mueller [et al.] // Anesth. Analg. – 2020. – Vol. 130(6). – P. 1462-1473.

101. Denfeld, Q. E. Frequency of and Significance of Physical Frailty in Patients With Heart Failure / Q. E. Denfeld, K. Winters-Stone, J. O. Mudd [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 119(8). – P. 1243-1249.
102. Dent, E. EPI-FRAIL consortium. Recent developments in frailty identification, management, risk factors and prevention: A narrative review of leading journals in geriatrics and gerontology / E. Dent, P. Hanlon, M. Sim [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2023. – Vol. 91. – P. 102082.
103. Dent, E. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions / E. Dent, F. C. Martin, H. Bergman [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394(10206). – P. 1376-1386.
104. Deschodt, M. Impact of geriatric consultation teams on clinical outcome in acute hospitals: a systematic review and meta-analysis / M. Deschodt, J. Flamaing, P. Haentjens [et al.] // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 48.
105. Deshpande, N. Sensorimotor and psychosocial determinants of 3-year incident mobility disability in middle-aged and older adults / N. Deshpande, J. E. Metter, J. Guralnik [et al.] // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43(1). – P. 64-9
106. Dewan, P. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction - an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE / P. Dewan, A. Jackson, P. S. Jhund [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(11). – P. 2123-2133.
107. Dewi, N. U. Effectiveness of Food Fortification in Improving Nutritional Status of Mothers and Children in Indonesia / N. U. Dewi, T. Mahmudiono // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18(4). – P. 2133.
108. Di Lego, V. Gender Differences in Healthy and Unhealthy Life Expectancy / V. Di Lego, P. Di Giulio, M. Luy // *International Handbook of Health Expectancies* / ed. C. Jagger, E. M. Crimmins, Y. Saito [et al.]. – Cham: Springer International Publishing; 2020. – P. 151–172.
109. Doody, P. Frailty: Pathophysiology, Theoretical and Operational Definition(s), Impact, Prevalence, Management and Prevention, in an Increasingly Economically

- Developed and Ageing World / P. Doody, J. M. Lord, C. A. Greig [et al.] // *Gerontology*. – 2023. – Vol. 69(8). – P. 927-945.
110. Duggal, N.A. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions / N.A. Duggal // *Biogerontology*. – 2018. – Vol. 19(6). – P. 481-496.
 111. Dunkley, A. J. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis / A. J. Dunkley, K. Charles, L. J. Gray [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 14(7). – P. 616-25.
 112. Edström, E. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging / E. Edström, M. Altun, E. Bergman [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2007. – Vol. 92(1-2). – P. 129-35.
 113. Eekhoff, E. M. W. Relative importance of four functional measures as predictors of 15-year mortality in the older Dutch population / E. M. W. Eekhoff, N. M. van Schoor, J. S. Biedermann [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 92.
 114. Ehrlich, S. F. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer / S. F. Ehrlich, C. P. Quesenberry Jr, S. K. Van Den Eeden [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33(1). – P.55-60.
 115. El Assar, M. Biomarkers of frailty / M. El Assar, I. Rodríguez-Sánchez, A. Álvarez-Bustos [et al.] // *Mol. Aspects Med.* – 2024 – Vol. 97. – P. 101271.
 116. Ellis, G. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital / G. Ellis, M. A. Whitehead, D. O'Neill [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 9(9). – P. CD006211.
 117. Engberg, H. Centenarians--a useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospitalizations among 40,000 Danes born in 1905 / H. Engberg, A. Oksuzyan, B. Jeune [et al.] // *Aging Cell*. – 2009. – Vol. 8(3). – P. 270-6.
 118. Esquinas-Requena, J. L. La anemia aumenta el riesgo de mortalidad debido a fragilidad y discapacidad en mayores: Estudio FRADEA [Anemia increases mortality risk associated with frailty or disability in older adults. The FRADEA

- Study] / J. L. Esquinas-Requena, S. Lozoya-Moreno, I. García-Nogueras [et al.] // *Aten Primaria*. – 2020. – Vol. 52(7). – P. 452-461.
119. Evans, C. J. GUIDE_Care project. Place and cause of death in centenarians: a population-based observational study in England, 2001 to 2010 / C. J. Evans, Y. Ho, B. A. Daveson [et al.] // *PLoS Med*. – 2014. – Vol. 11(6). –P. e1001653.
 120. Faaborg-Andersen, C. C. U-shaped relationship between apolipoprotein A1 levels and mortality risk in men and women / C. C. Faaborg-Andersen, C. Liu, V. Subramaniam [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol*. – 2023. – Vol. 30(4). – P. 293-304.
 121. Fabbri, E. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research / E. Fabbri, M. Zoli, M. Gonzalez-Freire [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc*. – 2015. – Vol.16(8). –P. 640-7.
 122. Fairhall, N. Frailty Intervention Trial (FIT) / N. Fairhall, C. Aggar, S.E. Kurrle [et al.] // *BMC Geriatr*. – 2008. – Vol. 13. – P. 8-27.
 123. Fairhall, N. A multifactorial intervention for frail older people is more than twice as effective among those who are compliant: complier average causal effect analysis of a randomised trial / N. Fairhall, C. Sherrington, I. D. Cameron [et al.] // *J. Physiother*. – 2017. – Vol. 63(1). – P. 40-44.
 124. Fan, J. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Frailty index and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a prospective cohort study / J. Fan, C. Yu, Y. Guo [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2020. – Vol. 5(12). – P. e650-e660.
 125. Feng, Y. S. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease / Y. S. Feng, S. D. Yang, Z. X. Tan [et al.] // *Life Sci*. – 2020. – Vol. 245. – P. 117345.
 126. Feng, Z. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies / Z. Feng, M. Lugtenberg, C. Franse [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(6). – P. e0178383.

127. Ferri, E. Role of Age-Related Mitochondrial Dysfunction in Sarcopenia / E. Ferri, E. Marzetti, R. Calvani [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(15). – P. 236.
128. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri / *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15(9). – P. 505-522.
129. Festen, S. How to incorporate geriatric assessment in clinical decision-making for older patients with cancer. An implementation study / S. Festen, M. Kok, J. S. Hopstaken [et al.] // *J. Geriatr. Oncol.* – 2019. – Vol. 10(6). – P. 951-959.
130. Fielding, R. A. Effect of Structured Physical Activity and Nutritional Supplementation on Physical Function in Mobility-Limited Older Adults: Results from the VIVE2 Randomized Trial / R. A. Fielding, T. G. Travison, D. R. Kim [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2017. – Vol. 21(9). – P. 936-942.
131. Fisher, A. A. Outcomes for older patients with hip fractures: the impact of orthopedic and geriatric medicine cocare / A. A. Fisher, M. W. Davis, S. E. Rubenach [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 2006. – Vol. 20(3). – P. 172-8.
132. Fisher, C. Predicting intensive care and hospital outcome with the Dalhousie Clinical Frailty Scale: a pilot assessment / C. Fisher, D. K. Karalapillai, M. Bailey [et al.] // *Anaesth. Intensive Care.* – 2015. – Vol. 43(3). – P. 361-8.
133. Fisher, D. Impairments in hearing and vision impact on mortality in older people: the AGES-Reykjavik Study / D. Fisher, C. M. Li, M. S. Chiu [et al.] // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43(1). – P. 69-76.
134. Fitten, L. J. Psychological Frailty in the Aging Patient / L. J. Fitten // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2015. – Vol. 83. – P. 45-53.
135. Florez, H. Diabetes Prevention Program Research Group. Parental longevity and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program / H. Florez, Y. Ma, J. P. Crandall // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 66(11). – P. 1211-7.
136. Florvall, G. Apolipoprotein A1 is a stronger prognostic marker than are HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men / G. Florvall, S. Basu, A. Larsson // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 61(12). – P. 1262-6.

137. Ford, J. Self-rated health and a healthy lifestyle are the most important predictors of survival in elderly women / J. Ford, M. Spallek, A. Dobson // *Age Ageing*. – 2008. – Vol. 37(2). – P. 194-200.
138. Förhécz, Z. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state / Z. Förhécz, T. Gombos, G. Borgulya [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158(4). – P. 659-66.
139. Forman, D. E. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease / D. E. Forman, M. S. Maurer, C. Boyd [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71(19). – P. 2149-2161.
140. Fortin, M. Lifestyle factors and multimorbidity: a cross sectional study / M. Fortin, J. Haggerty, J. Almirall [et al.] // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 686.
141. Franceschi, C. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence / C. Franceschi, M. Bonafè, S. Valensin [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 908. – P. 244-54.
142. Fratiglioni, L. Predicting dementia from the Mini-Mental State Examination in an elderly population: the role of education / L. Fratiglioni, A. F. Jorm, M. Grut [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 46(3). – P. 281-7.
143. Fried, L. P. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony / L. P. Fried, A. A. Cohen, Q. L. Xue [et al.] // *Nat. Aging*. – 2021. – Vol. 1(1). – P. 36-46.
144. Fried, L. P. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 59(3). – P. 255-63.
145. Fried, L. P. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study / L. P. Fried, R. A. Kronmal, A. B. Newman [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279(8). – P. 585-92.
146. Fried, L. P. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 56(3). – P. 146-56.

147. Frost, R. Clinical and cost-effectiveness of a personalised health promotion intervention enabling independence in older people with mild frailty ('HomeHealth') compared to treatment as usual: study protocol for a randomised controlled trial / R. Frost, C. Avgerinou, C. Goodman [et al.] // BMC Geriatr. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 485.
148. Fulop, T. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? / T. Fulop, A. Larbi, G. Dupuis [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 10 (8). – P. 1960.
149. Gaddam, S. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / S. Gaddam, S. K. Gunukula, J. W. Lohr [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 158.
150. Galbussera, A. A. Mild anemia and 11- to 15-year mortality risk in young-old and old-old: Results from two population-based cohort studies / A. A. Galbussera, S. Mandelli, S. Rosso [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16(12). – P. e0261899.
151. Gallagher, D. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women / D. Gallagher, E. Ruts, M. Visser [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 279(2). – P. E366-75.
152. García-Esquinas, E. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults / E. García-Esquinas, A. Graciani, P. Guallar-Castillón [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2015. – Vol. 16(9). – P. 748-54.
153. Gates, G. A. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors / G. A. Gates, J. L. Cobb, R. B. D'Agostino, P. A. Wolf // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1993. – Vol. 119(2). – P. 156-61.
154. Gellert, P. Multimorbidity Profiles in German Centenarians: A Latent Class Analysis of Health Insurance Data / P. Gellert, P. von Berenberg, T. Zahn [et al.] // J. Aging Health. – 2019. – Vol. 31(4). – P. 580-594.

155. Gill, T. M. Effect of a Multifactorial Fall Injury Prevention Intervention on Patient Well-Being: The STRIDE Study / T. M. Gill, S. Bhasin, D. B. Reuben [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2021. – Vol. 69(1). – P. 173-179.
156. Gill, T. M. Transitions between frailty states among community-living older persons / T. M. Gill, E. A. Gahbauer, H. G. Allore [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166(4). – P. 418-23.
157. Gill, T. M. The relationship between intervening hospitalizations and transitions between frailty states / T. M. Gill, E. A. Gahbauer, L. Han [et al.] // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2011. – Vol. 66(11). – P. 1238-43.
158. Gill, T. M. Difficulty and dependence: two components of the disability continuum among community-living older persons / T. M. Gill, J. T. Robison, M. E. Tinetti // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128(2). – P. 96-101
159. Gobbens, R. J. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts / R. J. Gobbens, K. G. Luijkx, M. T. Wijnen-Sponselee [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2010. – Vol. 11(5). – P. 338-43.
160. Gobbens, R. J. Assessing Frailty with the Tilburg Frailty Indicator (TFI): A Review of Reliability and Validity / R. J. Gobbens, I. Uchmanowicz // Clin. Interv. Aging. – 2021. – Vol. 16. – P. 863-875.
161. Gobbens, R. J. Associations of individual chronic diseases and multimorbidity with multidimensional frailty / R. J. Gobbens, S. Kuiper, H. Dijkshoorn [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2024. – Vol. 117. – P. 105259.
162. Göhler, A. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure / A. Göhler, J. L. Januzzi, S. S. Worrell [et al.] // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12(7). – P. 554-67
163. Gołba, A. Kinesiophobia in patients with cardiovascular disease / A. Gołba, T. Soral, A. Młynarska [et al.] // Wiad Lek. – 2018. – Vol. 71(9). – P. 1653-1660.
164. Goldman, D. P. Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research / D. P. Goldman, D. Cutler, J. W. Rowe [et al.] // Health Aff (Millwood). – 2013. – Vol. 32(10). – P. 1698-705.

165. Gontijo, C. F. Association between disability and social capital among community-dwelling elderly / C. F. Gontijo, J. V. Mambrini, T. C. B. Luz [et al.] // *Rev. Bras Epidemiol.* – 2016. – Vol. 19(3). – P. 471-483.
166. Gopinath, B. Severity of age-related hearing loss is associated with impaired activities of daily living / B. Gopinath, J. Schneider, C. M. McMahon [et al.] // *Age Ageing.* – 2012. – Vol. 41(2). – P. 195-200.
167. Greenfield, S. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study / S. Greenfield, J. Billimek, F. Pellegrini [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151(12). – P. 854-60.
168. Grund, S. European consensus on core principles and future priorities for geriatric rehabilitation: consensus statement / S. Grund, A. L. Gordon, R. van Balen [et al.] // *Eur Geriatr Med.* – 2020. – Vol. 11(2). – P. 233-238.
169. Guralnik, J. M. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability / J. M. Guralnik, L. Ferrucci, E. M. Simonsick, M. E. Salive [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332(9). – P. 556-61.
170. Guralnik, J. M. Disability as a public health outcome in the aging population / J. M. Guralnik, L. P. Fried, M. E. Salive // *Annu. Rev. Public Health.* – 1996. – Vol. 17. – P. 25-46.
171. Gureje, O. Functional disability in elderly Nigerians: Results from the Ibadan Study of Aging / O. Gureje, A. Ogunniyi, L. Kola [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – Vol. 54(11). – P. 1784-9.
172. Gurina, N. A A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district--the "Crystal" study / N. A. Gurina, E. V. Frolova, J. M. Degryse // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59(6). – P. 980-8.
173. Gurm, H. S. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes inpatients undergoing coronary revascularization. Insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) / H. S. Gurm, P. L. Whitlow, K. E. Kip, BARI Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39(5). – P. 834-40.

174. von Haehling, S. Frailty and heart disease / S. von Haehling, S. D. Anker, W. Doehner [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168(3). – P. 1745-7.
175. Handforth, C. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review / C. Handforth, A. Clegg, C. Young [et al.] // *J. Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(6). – P. 1091-1101.
176. Hannula, S. Self-reported hearing problems among older adults: prevalence and comparison to measured hearing impairment / S. Hannula, R. Bloigu, K. Majamaa [et al.] // *J. Am. Acad. Audiol.* – 2011. – Vol. 22(8). – P. 550-9.
177. Hanyu, H. Diabetes-Related Dementia / H. Hanyu // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1128. – P. 147-160.
178. Haran, J. P. Aging, Frailty, and the Microbiome-How Dysbiosis Influences Human Aging and Disease / J. P. Haran, B. A. McCormick // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160(2). – P. 507-523.
179. Hardy, S. E. Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults / S. E. Hardy, S. Perera, Y. F. Roumani [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2007. – Vol. 55(11). – P. 1727-34.
180. Heiat, A. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons / A. Heiat, V. Vaccarino, H. M. Krumholz // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161(9). – P. 1194-203.
181. Heidenreich, P. A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145(18). – P. e895-e1032.
182. Henderson, R. M. Gait speed response to aerobic versus resistance exercise training in older adults / R. M. Henderson, X. I. Leng, E. A. Chmelo [et al.] // *J. Aging Clin. Exp. Res.* – 2017. – Vol. 29(5). – P. 969-976.
183. Henin, G. Myosteatosis: Diagnosis, pathophysiology and consequences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease / G. Henin, A. Loumaye, I. A. Leclercq [et al.] // *JHEP Rep.* – 2023. – Vol. 6(2). – P. 100963.

184. Hirata, T. Associations of cardiovascular biomarkers and plasma albumin with exceptional survival to the highest ages / T. Hirata, Y. Arai, S. Yuasa [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11(1). – P. 3820.
185. Ho, S. C. Health and social predictors of mortality in an elderly Chinese cohort / S. C. Ho // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 133(9). – P. 907-21.
186. Hong, C. H. Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study / C. H. Hong, C. Falvey, T. B. Harris [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81(6). – P. 528-33.
187. Hoogendijk, E. O. Frailty: implications for clinical practice and public health / E. O. Hoogendijk, J. Afilalo, K. E. Ensrud [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394(10206). – P. 1365-1375.
188. Houghton, A. M. Mechanistic links between COPD and lung cancer / A. M. Houghton // *Nat. Rev. Cancer.* – 2013. – Vol. 13(4). – P. 233-45.
189. Hubbard, R. E. Patient frailty: the elephant in the operating room / R. E. Hubbard, D. A. Story // *Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 69(1). – P. 26-34.
190. Hung, W. W. Recent trends in chronic disease, impairment and disability among older adults in the United States / W. W. Hung, J. S. Ross, K. S. Boockvar [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2011. – Vol. 11. – P. 47.
191. Hyde, Z. Prevalence and incidence of frailty in Aboriginal Australians, and associations with mortality and disability / Z. Hyde, L. Flicker, K. Smith [et al.] // *Maturitas.* – 2016. – Vol. 87. – P. 89-94.
192. Idland, G. Predictors of mobility in community-dwelling women aged 85 and older / G. Idland, E. Rydwick, M.C Småstuen [et al.] // *Disabil Rehabil.* – 2013. – Vol. 35(11). – P. 881-7.
193. Ilich, J. Z. Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What Is It and How Can It Be Identified and Diagnosed? / J. Z. Ilich, O. J. Kelly, J. E. Inglis // *Curr Gerontol Geriatr Res.* – 2016. – P. 7325973.
194. Inoue, D. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges / D. Inoue, R. Watanabe, R. Okazaki // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 637-48.

195. Inouye, S. K. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients / S. K. Inouye, P. N. Peduzzi, J. T. Robison [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279(15). – P. 1187-93.
196. Isaacs, B. An Introduction to Geriatrics / B. Isaacs. – London: Baillière, Tindall & Cassell, 1965. – 212 p.
197. Jansen, S. W. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism / S. W. Jansen, A. A. Akintola, F. Roelfsema [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 19. – P. 11525.
198. Janssen, I. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly / I. Janssen, A. E. Mark // Obes. Rev. – 2007. – Vol. 8(1). – P. 41-59.
199. Jensen, L. Rural Population Health and Aging: Toward a Multilevel and Multidimensional Research Agenda for the 2020s / L. Jensen, S. M. Monnat, J. J. Green [et al.] // Am. J. Public Health. – 2020. – Vol. 110(9). – P. 1328-1331.
200. Jia, W. Anemia in centenarians: prevalence and association with kidney function / W. Jia, S. Wang, M. Liu [et al.] // Hematology. – 202. – Vol. 25(1). – P. 26-33.
201. Jiang, X. The association between metabolic syndrome and presence of frailty: a systematic review and meta-analysis / X. Jiang, X. Xu, L. Ding [et al.] // Eur. Geriatr. Med. – 2022. – Vol. 13(5). – P. 1047-1056.
202. Jing, X. Associations of ADL Disability With Trunk Muscle Mass and Muscle Quality Indicators Measured by Opportunistic Chest Computed Tomography Imaging Among Older Inpatients / X. Jing, L. Tan, H. Fu [et al.] // Front. Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 743698.
203. Jørgensen, L. Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø Study / L. Jørgensen, T. Skjelbakken, M. L. Løchen [et al.] // Osteoporos Int. – 2010. – Vol. 21(10). – P. 1761-8.
204. Juarez-Cedillo, T. Prevalence of Dementia and Main Subtypes in Mexico: The Study on Aging and Dementia in Mexico (SADEM) / T. Juarez-Cedillo, E. Gonzelez-Figueroa, L. Gutierrez-Gutierrez [et al.] // J. Alzheimers Dis. – 2022. – Vol. 89(3). – P. 931-941.

205. Jürschik, P. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey / P. Jürschik, C. Nunin, T. Botigué [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2012. – Vol. 55(3). – P. 625-31.
206. Kaambwa, B. Convergent and Discriminant Validity of the Barthel Index and the EQ-5D-3L When Used on Older People in a Rehabilitation Setting / B. Kaambwa, N. B. Bulamu, C. Mpundu-Kaambwa, R. Oppong / Int. J Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18(19). – P. 10314.
207. Kalsi, T. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people / T. Kalsi, G. Babic-Illman, P. J. Ross [et al.] // Br. J. Cancer. – 2015. – Vol. 112(9). – P. 1435-44.
208. Kane, A. E. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan / A. E. Kane, E. Gregson, O. Theou, K. Rockwood, S. E. Howlett // Geroscience. – 2017. – Vol. 39(2). – P. 221-229.
209. Kang, M. G. A medical care model using comprehensive geriatric assessment for community-dwelling older Korean adults / M. G. Kang, C. H. Kang, H. Lee [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2020. – Vol. 89. – P. 104064.
210. Karaboyas, A. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / A. Karaboyas, H. Morgenstern, R. L. Pisoni [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2018. – Vol. 33(12). – P. 2234-2244.
211. Karpman, C. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility / C. Karpman, N. K. Lebrasseur, Z. S. Depew [et al.] // Respir Care. – 2014. – Vol. 59(4). – P. 531-7.
212. Kashtanova, D. A. Analyzing Successful Aging and Longevity: Risk Factors and Health Promoters in 2020 Older Adults / D. A. Kashtanova, A. N. Taraskina, V. V. Erema [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19(13). – P. 8178.
213. Kaufman, J. S. The association of race with frailty: The Cardiovascular Health Study / J. S. Kaufman, R. S. Cooper // Ann. Epidemiol. – 2006. – Vol. 16. – P. 545-553.

214. Kehler, D. S. Prevalence of frailty in Canadians 18-79 years old in the Canadian Health Measures Survey / D. S. Kehler, T. Ferguson, A. N. Stammers [et al.] // BMC Geriatr. – 2017 – Vol. 17(1). – P. 28.
215. Kehler, D. S. The impact of physical activity and sedentary behaviors on frailty levels / D. S. Kehler, O. Theou // Mech. Ageing Dev. – 2019. – Vol. 180. – P. 29-41.
216. Kehoe, L. Nutritional challenges for older adults in Europe: current status and future directions / L. Kehoe, J. Walton, A. Flynn // Proc. Nutr. Soc. – 2019. – Vol. 78(2). – P. 221-233.
217. Kelaiditi, E. IANA/IAGG. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group / E. Kelaiditi, M. Cesari, M. Canevelli [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2013. – Vol. 17(9). – P. 726-34.
218. Kelaiditi, E. Frailty: role of nutrition and exercise / E. Kelaiditi, G. A. van Kan, M. Cesari // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2014. – Vol. 17(1). – P. 32-9.
219. Kelly, O. J. Osteosarcopenic Obesity: Current Knowledge, Revised Identification Criteria and Treatment Principles / O. J. Kelly, J. C. Gilman, D. Boschiero [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(4). – P. 747.
220. Kemmler, W. Exercise, body composition, and functional ability: a randomized controlled trial / W. Kemmler, S. von Stengel, K. Engelke [et al.] // Am. J. Prev. Med. – 2010. – Vol. 38(3). – P. 279-87.
221. Khan, H. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study / H. Khan, A. P. Kalogeropoulos, V. V. Georgiopoulou [et al.] // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 166(5). – P. 887-894.
222. Khateeb, J. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship / J. Khateeb, E. Fuchs, M. Khamaisi // Rev. Diabet. Stud. – 2019. – Vol. 15. – P. 1-15.
223. Kim, D. J. Systematic review of the utility of the frailty index and frailty phenotype to predict all-cause mortality in older people / D. J. Kim, M. S. Massa, C. M. Potter, R. Clarke, D. A. Bennett // Syst Rev. – 2022. – Vol. 11(1). – P. 187.

224. Kim, S. W. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk / S. W. Kim, H. S. Han, H. W. Jung [et al.] // JAMA Surg. - 2014. - Vol. 149(7). - P. 633-640.
225. Kirkhus, L. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty / L. Kirkhus, J. Šaltytė Benth, S. Rostoft [et al.] // Br. J. Cancer. - 2017. - Vol. 117(4). - P. 470-477.
226. Kirkwood, T. B. Understanding the odd science of aging / T. B. Kirkwood // Cell. - 2005. - Vol. 120(4). - P. 437-437.
227. Kitzman, D. W. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure / D. W. Kitzman, D. J. Whellan, P. Duncan [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2021. - Vol. 385(3). - P. 203-216.
228. Ko, D. T. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study / D. T. Ko, D. A. Alter, H. Guo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2016. - Vol. 68(19). - P. 2073-2083.
229. Kojima, G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis / G. Kojima // Disabil Rehabil. - 2017. - Vol. 39(19). - P. 1897-1908.
230. Kojima, G. Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Kojima // J. Geriatr. Phys. Ther. - 2018. - Vol. 41(1). - P. 42-48.
231. Kojima, G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Kojima // J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2015. - Vol. 16(11). - P. 940-945.
232. Kojima, G. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy / G. Kojima, A. E. M. Liljas, S. Iliffe // Risk Manag. Healthc. Policy. - 2019. - Vol. 12. - P. 23-30.

233. Koons, B. Pathobiology of frailty in lung disease / B. Koons, J. R. Greenland, J. M. Diamond, J. P. Singer // *Transl. Res.* - 2020. - Vol. 221. - P. 1-22.
234. Kuo, H. K. The influence of outpatient comprehensive geriatric assessment on survival: a meta-analysis / H. K. Kuo, K. G. Scandrett, J. Dave, S. L. Mitchell // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 2004. - Vol. 39(3). - P. 245-254.
235. Lachmann, R. The accumulation of deficits approach to describe frailty / R. Lachmann, M. Stelmach-Mardas, M. M. Bergmann [et al.] // *PLoS One.* - 2019. - Vol. 14(10). - P. e0223449.
236. Lawton, M. P. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living / M. P. Lawton, E. M. Brody // *Gerontologist.* - 1969. - Vol. 9(3). - P. 179-186.
237. Lawton, R. I. Longevity, demographic characteristics, and socio-economic status are linked to triiodothyronine levels in the general population / R. I. Lawton, B. L. Sabatini, D. R. Hochbaum // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2024. - Vol. 121(2). - P. e2308652121.
238. Lee, C. T. Prevalence of Anemia and Its Association with Frailty, Physical Function and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the HOPE Study / C. T. Lee, M. Z. Chen, C. Y. C. Yip [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* - 2021. - Vol. 25(5). - P. 679-687.
239. Lêng, C. H. Long term determinants of functional decline of mobility: an 11-year follow-up of 5464 adults of late middle aged and elderly / C. H. Lêng, J. D. Wang // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 2013. - Vol. 57(2). - P. 215-220.
240. Leng, S. X. Inflammation and frailty in older women / S. X. Leng, Q. L. Xue, J. Tian [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2007. - Vol. 55(6). - P. 864-871.
241. Leveille, S. G. Sex differences in the prevalence of mobility disability in old age: the dynamics of incidence, recovery, and mortality / S. G. Leveille, B. W. Penninx, D. Melzer [et al.] // *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* - 2000. - Vol. 55(1). - P. S41-S50.

242. Levine, M. E. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan / M. E. Levine, A. T. Lu, A. Quach [et al.] // *Aging (Albany NY)*. - 2018. - Vol. 10(4). - P. 573-591.
243. Li, J. Association Between Early Cognitive Impairment and Midterm Functional Outcomes Among Chinese Acute Ischemic Stroke Patients: A Longitudinal Study / J. Li, J. Wang, B. Wu [et al.] // *Front. Neurol.* - 2020. - Vol. 11. - P. 20.
244. Li, M. The association between frailty and incidence of dementia in Beijing: findings from 10/66 dementia research group population-based cohort study / M. Li, Y. Huang, Z. Liu [et al.] // *BMC Geriatr.* - 2020. - Vol. 20(1). - P. 138.
245. Li, X. Baseline red blood cell distribution width and perforin, dynamic levels of interleukin 6 and lactate are predictors of mortality in patients with sepsis / X. Li, Z. Yin, W. Yan [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* - 2023. - Vol. 37(3). - P. e24838.
246. Liew, G. Retinal microvascular abnormalities and age-related hearing loss: the Blue Mountains hearing study / G. Liew, T. Y. Wong, P. Mitchell [et al.] // *Ear Hear.* - 2007. - Vol. 28(3). - P. 394-401.
247. Lin, H. S. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review / H. S. Lin, J. N. Watts, N. M. Peel, R. E. Hubbard // *BMC Geriatr.* - 2016. - Vol. 16(1). - P. 157.
248. Lin, T. C. Hearing loss is a risk factor of disability in older adults: A systematic review / T. C. Lin, M. Yen, Y. C. Liao // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 2019. - Vol. 85. - P. 103907.
249. Lipton, R. B. Exceptional parental longevity associated with lower risk of Alzheimer' s disease and memory decline / R. B. Lipton, J. Hirsch, M. J. Katz [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2010. - Vol. 58(6). - P. 1043-1049.
250. Liu, L. K. Subtypes of physical frailty: Latent class analysis and associations with clinical characteristics and outcomes / L. K. Liu, C. Y. Guo, W. J. Lee [et al.] // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - P. 46417.

251. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *Lancet*. - 2020. - Vol. 396(10248). - P. 413-446.
252. López-Ortiz, S. Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. López-Ortiz, P. L. Valenzuela, M. M. Seisdedos [et al.] // *Ageing Res. Rev.* - 2021. - Vol. 72. - P. 101479.
253. Lu, W. The effects of family follow-up nursing on elderly cognitive impairment patients' Barthel index scores and mental statuses / W. Lu, Q. Mao // *Am. J. Transl. Res.* - 2021. - Vol. 13(6). - P. 6702-6709.
254. Luger, E. Association Between Nutritional Status and Quality of Life in (Pre) Frail Community-Dwelling Older Persons / E. Luger, S. Haider, A. Kapan [et al.] // *J. Frailty Aging*. - 2016. - Vol. 5(3). - P. 141-148.
255. Luukinen, H. Predictors for recurrent falls among the home-dwelling elderly / H. Luukinen, K. Koski, P. Laippala, S. L. Kivelä // *Scand. J. Prim. Health Care*. - 1995. - Vol. 13(4). - P. 294-299.
256. Lv, J. Research on the frailty status and adverse outcomes of elderly patients with multimorbidity / J. Lv, R. Li, L. Yuan [et al.] // *BMC Geriatr.* - 2022. - Vol. 22(1). - P. 560.
257. Mahoney, F. I. Functional evaluation: the Barthel index / F. I. Mahoney, D. W. Barthel // *Md. State Med. J.* - 1965. - Vol. 14. - P. 61-65.
258. Maier, A. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review / A. Maier, S. G. Riedel-Heller, A. Pabst, M. Luppä // *PLoS One*. - 2021. - Vol. 16(5). - P. e0251326.
259. Malafarina, V. Results of High-Protein, High-Calorie Oral Nutritional Supplementation in Malnourished Older People in Nursing Homes: An Observational, Multicenter, Prospective, Pragmatic Study (PROT-e-GER) /

- V. Malafarina, J. A. Serra Rexach, F. Masanés [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2021. - Vol. 22(9). - P. 1919-1926.e5.
260. Mamchur, A. Machine learning-based decision-making in geriatrics: aging phenotype calculator and survival prognosis / A. Mamchur, N. Sharashkina, V. Erema // Aging and Disease . - 2024. - Vol. 28. - P. 565-642.
 261. Maneatis, T. Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a test mixed meal / T. Maneatis, R. Condie, G. Reaven // J. Am. Geriatr. Soc. - 1982. - Vol. 30(3). - P. 178-182.
 262. Mareschal, J. Nutritional Intervention to Prevent the Functional Decline in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review / J. Mareschal, L. Genton, T. H. Collet, C. Graf // Nutrients. - 2020. - Vol. 12(9). - P. 2820.
 263. Marengoni, A. The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / A. Marengoni, D. L. Vetrano, E. Manes-Gravina [et al.] // Chest. - 2018. - Vol. 154(1). - P. 21-40.
 264. Matallana, D. The relationship between education level and mini-mental state examination domains among older Mexican Americans / D. Matallana, C. de Santacruz, C. Cano [et al.] // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. - 2011. - Vol. 24(1). - P. 9-18.
 265. Marcantonio, E. R. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial / E. R. Marcantonio, J. M. Flacker, R. J. Wright, N. M. Resnick // J. Am. Geriatr. Soc. - 2001. - Vol. 49(5). - P. 516-522.
 266. Marcucci, M. Defining Aging Phenotypes and Related Outcomes: Clues to Recognize Frailty in Hospitalized Older Patients / M. Marcucci, C. Franchi, A. Nobili [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. - 2017. - Vol. 72(3). - P. 395-402.
 267. Marengoni, A. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature / A. Marengoni, S. Angleman, R. Melis [et al.] // Ageing Res. Rev. - 2011. - Vol. 10(4). - P. 430-439.

268. Marengoni, A. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden / A. Marengoni, B. Winblad, A. Karp, L. Fratiglioni // *Am. J. Public Health.* - 2008. - Vol. 98(7). - P. 1198-1200.
269. Martin, F. C. Frailty: different tools for different purposes? / F. C. Martin, P. Brighton // *Age Ageing.* - 2008. - Vol. 37(2). - P. 129-131.
270. Martínez-Velilla, N. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial / N. Martínez-Velilla, A. Casas-Herrero, F. Zambom-Ferraresi [et al.] // *JAMA Intern. Med.* - 2019. - Vol. 179(1). - P. 28-36.
271. Martínez-Velilla, N. Effects of a Tailored Exercise Intervention in Acutely Hospitalized Oldest Old Diabetic Adults: An Ancillary Analysis / N. Martínez-Velilla, P. L. Valenzuela, M. L. Sáez de Asteasu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2021. - Vol. 106(2). - P. e899-e906.
272. Martins, C. Association between Fat-Free Mass Loss, Changes in Appetite, and Weight Regain in Individuals with Obesity / C. Martins, S. Nymo, S. R. Coutinho [et al.] // *J. Nutr.* - 2023. - Vol. 153(5). - P. 1330-1337.
273. Marzetti, E. Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia / E. Marzetti, R. Calvani, M. Tosato [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* - 2017. - Vol. 29(1). - P. 35-42.
274. Matsue, Y. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study / Y. Matsue, K. Kamiya, H. Saito [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2020. - Vol. 22(11). - P. 2112-2119.
275. Mattace-Raso, F. The challenge of the multifaceted prognosis in the older people and the Multidimensional Prognostic Index / F. Mattace-Raso, A. Pilotto // *Eur. Geriatr. Med.* - 2021. - Vol. 12(2). - P. 223-226.
276. McIsaac, D. I. Frailty for Perioperative Clinicians: A Narrative Review / D. I. McIsaac, D. B. MacDonald, S. D. Aucoin // *Anesth. Analg.* - 2020. - Vol. 130(6). - P. 1450-1460.

277. Mehmet, H. Assessment of Gait Speed in Older Adults / H. Mehmet, S. R. Robinson, A. W. H. Yang // *J. Geriatr. Phys. Ther.* - 2020. - Vol. 43(1). - P. 42-52.
278. Meng, Q. Analysis of risk factors for pneumonia in patients with catatonia: a cross-sectional analysis / Q. Meng, D. Zhou, X. Zhao [et al.] // *Front. Psychiatry.* - 2024. - Vol. 15. - P. 1430194.
279. Metzelthin, S. F. Effectiveness of interdisciplinary primary care approach to reduce disability in community dwelling frail older people: cluster randomised controlled trial / S. F. Metzelthin, E. van Rossum, L. P. de Witte [et al.] // *BMJ.* - 2013. - Vol. 347. - P. f5264.
280. Mezuk, B. Depression and frailty in later life: a synthetic review / B. Mezuk, L. Edwards, M. Lohman [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* - 2012. - Vol. 27(9). - P. 879-892.
281. Millán-Calenti, J. C. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality / J. C. Millán-Calenti, J. Tubío, S. Pita-Fernández [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 2010. - Vol. 50(3). - P. 306-310.
282. Mitchell, A. J. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis / A. J. Mitchell, H. Beaumont, D. Ferguson [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2014. - Vol. 130(6). - P. 439-451.
283. Mitnitski, A. B. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A. B. Mitnitski, A. J. Mogilner, K. Rockwood // *ScientificWorldJournal.* - 2001. - Vol. 1. - P. 323-336.
284. Miyawaki, A. Self-Reported Hearing/Visual Loss and Mortality in Middle-Aged and Older Adults: Findings From the Komo-Ise Cohort, Japan / A. Miyawaki, Y. Kobayashi, I. Kawachi // *J. Epidemiol.* - 2020. - Vol. 30(2). - P. 67-73.
285. Mohammed, S. H. Association of anemia with sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis / S. H. Mohammed, S. Shab-Bidar, S. Abuzerr [et al.] // *BMC Res. Notes.* - 2019. - Vol. 12(1). - P. 283.

286. Morley, J. E. Hormones and the aging process / J. E. Morley // J. Am. Geriatr. Soc. - 2003. - Vol. 51(7 Suppl). - P. S333-S337.
287. Morley, J. E. Frailty consensus: a call to action / J. E. Morley, B. Vellas, G. A. van Kan [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2013. - Vol. 14(6). - P. 392-397.
288. Motta, M. Successful aging in centenarians: myths and reality / M. Motta, E. Bennati, L. Ferlito [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. - 2005. - Vol. 40(3). - P. 241-251.
289. Mottillo, S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K. B. Filion, J. Genest [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010. - Vol. 56(14). - P. 1113-1132.
290. Mudge, A. M. Frailty: mind the gap / A. M. Mudge, R. E. Hubbard // Age Ageing. - 2018. - Vol. 47(4). - P. 508-511.
291. Murata, S. Blood biomarker profiles and exceptional longevity: comparison of centenarians and non-centenarians in a 35-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort / S. Murata, M. Ebeling, A. C. Meyer [et al.] // Geroscience. - 2024. - Vol. 46(2). - P. 1693-1702.
292. Nagatomi, Y. Home-based cardiac rehabilitation using information and communication technology for heart failure patients with frailty / Y. Nagatomi, T. Ide, T. Higuchi [et al.] // ESC Heart Fail. - 2022. - Vol. 9(4). - P. 2407-2418.
293. Nagel, G. The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort / G. Nagel, R. Peter, S. Braig [et al.] // BMC Public Health. - 2008. - Vol. 8. - P. 384.
294. Nasreddine, Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. - 2005. - Vol. 53(4). - P. 695-699.
295. Netzer, N. C. Improving strength and fitness in elderly women through long-term exercise / N. C. Netzer // Clin. J. Sport Med. - 2010. - Vol. 20(6). - P. 501-502.

296. Ni Lochlainn, M. Nutrition and Frailty: Opportunities for Prevention and Treatment / M. Ni Lochlainn, N. J. Cox, T. Wilson [et al.] // *Nutrients*. - 2021. - Vol. 13(7). - P. 2349.
297. Nunes, B. P. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis / B. P. Nunes, T. R. Flores, G. I. Mielke [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 2016. - Vol. 67. - P. 130-138.
298. O' Caoimh, R. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies / R. O' Caoimh, D. Sezgin, M. R. O' Donovan [et al.] // *Age Ageing*. - 2021. - Vol. 50(1). - P. 96-104.
299. Onishi, A. Efficacy of personalized exercise program on physical function in elderly patients with rheumatoid arthritis at high risk for sarcopenia: study protocol for a randomized controlled trial / A. Onishi, M. Torii, Y. Hidaka [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* - 2023. - Vol. 24(1). - P. 280.
300. Paganini-Hill, A. Clock drawing: analysis in a retirement community / A. Paganini-Hill, L. J. Clark, V. W. Henderson, S. J. Birge // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2001. - Vol. 49(7). - P. 941-947.
301. Panayi, A. C. Impact of frailty on outcomes in surgical patients: A systematic review and meta-analysis / A. C. Panayi, A. R. Orkaby, D. Sakthivel [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2019. - Vol. 218(2). - P. 393-400.
302. Pandey, A. Frailty Status Modifies the Efficacy of Exercise Training Among Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the HF-ACTION Trial / A. Pandey, M. W. Segar, S. Singh [et al.] // *Circulation*. - 2022. - Vol. 146(2). - P. 80-90.
303. Panza, F. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors / F. Panza, A. D' Intronio, A. M. Colacicco [et al.] // *Neurobiol. Aging*. - 2006. - Vol. 27(7). - P. 933-940.
304. Panza, F. Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention / F. Panza,

- M. Lozupone, V. Solfrizzi [et al.] // J. Alzheimers Dis. - 2018. - Vol. 62(3). - P. 993-1012.
305. Panza, F. Targeting Cognitive Frailty: Clinical and Neurobiological Roadmap for a Single Complex Phenotype / F. Panza, D. Seripa, V. Solfrizzi [et al.] // J. Alzheimers Dis. - 2015. - Vol. 47(4). - P. 793-813.
 306. Park, C. The Science of Frailty: Sex Differences / C. Park, F. C. Ko // Clin. Geriatr. Med. - 2021. - Vol. 37(4). - P. 625-638.
 307. Pasqualetti, G. Degree of Peripheral Thyroxin Deiodination, Frailty, and Long-Term Survival in Hospitalized Older Patients / G. Pasqualetti, V. Calsolaro, S. Bernardini [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2018. - Vol. 103(5). - P. 1867-1876.
 308. Passarino, G. A cluster analysis to define human aging phenotypes / G. Passarino, A. Montesanto, F. De Rango [et al.] // Biogerontology. - 2007. - Vol. 8(3). - P. 283-290.
 309. Pazan, F. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People / F. Pazan, C. Weiss, M. Wehling; FORTA // Drugs Aging. - 2018. - Vol. 35(1). - P. 61-71.
 310. Pedregosa, F. Scikit-learn: Machine Learning in Python / F. Pedregosa, F. Varoquaux, A. Gramfort [et al.] // J. Mach. Learn. Res. - 2011. - Vol. 12. - P. 2825-2830.
 311. Peel, C. Assessing mobility in older adults: the UAB Study of Aging Life-Space Assessment / C. Peel, P. Sawyer Baker, D. L. Roth [et al.] // Phys. Ther. - 2005. - Vol. 85(10). - P. 1008-119.
 312. Peeters, G. Longitudinal associations between lifestyle, socio-economic position and physical functioning in women at different life stages / G. Peeters, J. R. Beard, D. J. H. Deeg [et al.] // Eur. J. Ageing. - 2018. - Vol. 16(2). - P. 167-179.
 313. Petermann-Rocha, F. Associations between physical frailty and dementia incidence: a prospective study from UK Biobank / F. Petermann-Rocha,

- D. M. Lyall, S. R. Gray [et al.] // *Lancet Healthy Longev.* - 2020. - Vol. 1(2). - P. e58-e68.
314. Peterson, M. D. Declines in Strength and Mortality Risk Among Older Mexican Americans: Joint Modeling of Survival and Longitudinal Data / M. D. Peterson, P. Zhang, K. A. Duchowny [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* - 2016. - Vol. 71(12). - P. 1646-1652.
 315. Pilotto, A. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients / A. Pilotto, L. Ferrucci, M. Franceschi [et al.] // *Rejuvenation Res.* - 2008. - Vol. 11(1). - P. 151-161.
 316. Pilotto, A. Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of frailty instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients / A. Pilotto, F. Rengo, N. Marchionni [et al.] // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7(1). - P. e29090.
 317. Pilotto, A. Using the Multidimensional Prognostic Index to Predict Clinical Outcomes of Hospitalized Older Persons: A Prospective, Multicenter, International Study / A. Pilotto, N. Veronese, J. Daragjati [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* - 2019. - Vol. 74(10). - P. 1643-1649.
 318. Pirker, W. Gait disorders in adults and the elderly: A clinical guide / W. Pirker, R. Katzenschlager // *Wien. Klin. Wochenschr.* - 2017. - Vol. 129(3-4). - P. 81-95.
 319. Podsiadlo, D. The timed “Up & Go” : a test of basic functional mobility for frail elderly persons / D. Podsiadlo, S. Richardson // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 1991. - Vol. 39(2). - P. 142-148.
 320. Poli, S. Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects / S. Poli, A. Cella, M. Puntoni [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* - 2017. - Vol. 29(4). - P. 721-728.

321. Prados-Torres, A. Multimorbidity patterns: a systematic review / A. Prados-Torres, A. Calderón-Larrañaga, J. Hancoco-Saavedra [et al.] // J. Clin. Epidemiol. - 2014. - Vol. 67(3). - P. 254-266.
322. Proietti, M. Frailty: What Is It? / M. Proietti, M. Cesari // Adv. Exp. Med. Biol. - 2020. - Vol. 1216. - P. 1-7.
323. Puts, M.T. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases / M. T. Puts, P. Lips, D. J. Deeg // J. Am. Geriatr. Soc. - 2005. - Vol. 53(1). - P. 40-47.
324. Qiu, Y. Prevalence of cognitive frailty among community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis / Y. Qiu, G. Li, X. Wang [et al.] // Int. J. Nurs. Stud. - 2022. - Vol. 125. - P. 104112.
325. Rajala, S. A. Body weight and the three-year prognosis in very old people / S. A. Rajala, A. J. Kanto, M. V. Haavisto [et al.] // Int. J. Obes. - 1990. - Vol. 14(12). - P. 997-1003.
326. Rajan, K. B. Disability in basic and instrumental activities of daily living is associated with faster rate of decline in cognitive function of older adults / K. B. Rajan, L. E. Hebert, P. A. Scherr [et al.] // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. - 2013. - Vol. 68(5). - P. 624-630.
327. Richards, S. J. G. Frailty in surgical patients / S. J. G. Richards, F. A. Frizelle, J. A. Geddes [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. - 2018. - Vol. 33(12). - P. 1657-1666.
328. Robertson, D. A. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms / D. A. Robertson, G. M. Savva, R. A. Kenny // Ageing Res. Rev. - 2013. - Vol. 12(4). - P. 840-851.
329. Robinson, S. M. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? / S. M. Robinson, J. Y. Reginster, R. Rizzoli [et al.] // Clin. Nutr. - 2018. - Vol. 37(4). - P. 1121-1132.

330. Robinson, T. N. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity / T. N. Robinson, B. Eiseman, J. I. Wallace [et al.] // *Ann. Surg.* - 2009. - Vol. 250(3). - P. 449-455.
331. Rockwood, K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight [et al.] // *CMAJ.* - 2005. - Vol. 173(5). - P. 489-495.
332. Rockwood, K. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources / K. Rockwood, O. Theou // *Can. Geriatr. J.* - 2020. - Vol. 23(3). - P. 210-215.
333. Rogers, N. T. Frailty is an independent predictor of incident dementia: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing / N. T. Rogers, A. Steptoe, D. Cadar // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7(1). - P. 15746.
334. Rohrmann, S. Epidemiology of Frailty in Older People / S. Rohrmann // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2020. - Vol. 1216. - P. 21-27.
335. Roland, M. Clinical Practice Guidelines for Older Patients With Comorbid Diseases / M. Roland // *JAMA.* - 2006. - Vol. 295(1). - P. 33-34; author reply P. 34-35.
336. Rowe, J. W. Successful Aging and Disease Prevention / J. W. Rowe, R. L. Kahn // *Adv. Ren. Replace Ther.* - 2000. - Vol. 7(1). - P. 70-77.
337. Ruan, Q. Cognitive Frailty, a Novel Target for the Prevention of Elderly Dependency / Q. Ruan, Z. Yu, M. Chen [et al.] // *Ageing Res. Rev.* - 2015. - Vol. 20. - P. 1-10.
338. Sakuma, K. Sarcopenia and Age-Related Endocrine Function / K. Sakuma, A. Yamaguchi // *Int. J. Endocrinol.* - 2012. - Vol. 2012. - P. 127362.
339. Salive, M. E. Multimorbidity in Older Adults / M. E. Salive // *Epidemiol. Rev.* - 2013. - Vol. 35. - P. 75-83.
340. Sánchez-García, S. Frailty among Community-Dwelling Elderly Mexican People: Prevalence and Association with Sociodemographic Characteristics, Health State

- and the Use of Health Services / S. Sánchez-García, R. Sánchez-Arenas, C. García-Peña [et al.] // *Geriatr. Gerontol. Int.* - 2014. - Vol. 14(2). - P. 395-402.
341. Santanasto, A. J. Effect of Physical Activity versus Health Education on Physical Function, Grip Strength and Mobility / A. J. Santanasto, N. W. Glynn, L. C. Lovato [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2017. - Vol. 65(7). - P. 1427-1433.
 342. Santos-Eggimann, B. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries / B. Santos-Eggimann, P. Cuénoud, J. Spagnoli, J. Junod // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* - 2009. - Vol. 64(6). - P. 675-681.
 343. Savransky, V. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis / V. Savransky, A. Nanayakkara, J. Li [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol. 175(12). - P. 1290-1297.
 344. Schubert, C. C. Effectiveness of the VA-Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders (VA-GRACE) Program: An Observational Cohort Study / C. C. Schubert, A. J. Perkins, L. J. Myers [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2022. - Vol. 70(12). - P. 3598-3609.
 345. Sciacchitano, S. To Be Frail or Not to Be Frail: This Is the Question—A Critical Narrative Review of Frailty / S. Sciacchitano, V. Carola, G. Nicolais [et al.] // *J. Clin. Med.* - 2024. - Vol. 13(3). - P. 721.
 346. Seals, D. R. Glucose Tolerance in Young and Older Athletes and Sedentary Men / D. R. Seals, J. M. Hagberg, W. K. Allen [et al.] // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* - 1984. - Vol. 56(6). - P. 1521-1525.
 347. Searle, S. D. A Standard Procedure for Creating a Frailty Index / S. D. Searle, A. Mitnitski, E. A. Gahbauer [et al.] // *BMC Geriatr.* - 2008. - Vol. 8. - P. 24.
 348. Sebastiani, P. Families Enriched for Exceptional Longevity also have Increased Health-Span: Findings from the Long Life Family Study / P. Sebastiani, F. X. Sun, S. L. Andersen [et al.] // *Front. Public Health.* - 2013. - Vol. 1. - P. 38.

349. Seino, S. Effects of Low-Dose Dairy Protein Plus Micronutrient Supplementation during Resistance Exercise on Muscle Mass and Physical Performance in Older Adults: A Randomized, Controlled Trial / S. Seino, K. Sumi, M. Narita [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2018. – Vol. 22(1). – P. 59-67.
350. Sheikh, J. I. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version / J. I. Sheikh, J. A. Yesavage // Clin. Gerontol. J. Aging Ment. Health. – 1986. – Vol. 5(1-2). – P. 165–173.
351. Shepperd, S. Is Comprehensive Geriatric Assessment Admission Avoidance Hospital at Home an Alternative to Hospital Admission for Older Persons? : A Randomized Trial / S. Shepperd, C. Butler, A. Craddock-Bamford [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2021. – Vol. 174(7). – P. 889-898.
352. Shimokata, H. Age as independent determinant of glucose tolerance / H. Shimokata, D. C. Muller, J. L. Fleg JL [et al.] // Diabetes. – 1991. – Vol. 40(1). – P. 44-51.
353. Shinall Jr, M. C. Association of Preoperative Patient Frailty and Operative Stress With Postoperative Mortality / M. C. Shinall Jr, S. Arya, A. Youk [et al.] // JAMA Surg. – 2020. – Vol. 155(1). – P. e194620.
354. Siriwardhana, D. D. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / D. D. Siriwardhana, S. Hardoon, G. Rait [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8(3). – P. e018195
355. Smith, A. D. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement / A. D. Smith, H. Refsum, T. Bottiglieri [et al.] // J. Alzheimers Dis. – 2018. – Vol. 62(2). – P. 561-570.
356. Song, M. Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies / M. Song, F. B. Hu, K. Wu [et al.] // BMJ. – 2016. – Vol. 353. – P. i2195.

357. Sousa, R. Increased red cell distribution width in Fanconi anemia: a novel marker of stress erythropoiesis / R. Sousa, C. Gonçalves, I. C. Guerra [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2016. - Vol. 11(1). - P. 102.
358. Steffler, M. Trends in prevalence of chronic disease and multimorbidity in Ontario, Canada / M. Steffler, Y. Li, S. Weir [et al.] // *CMAJ.* - 2021. - Vol. 193(8). - P. E270-E277.
359. Stevens, P. E. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline / P. E. Stevens, A. Levin; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members // *Ann. Intern. Med.* - 2013. - Vol. 158(11). - P. 825-830.
360. Strandberg, T. E. Frailty in elderly people / T. E. Strandberg, K. H. Pitkälä // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369(9570). - P. 1328-1329.
361. Su, Y. Cognitive function assessed by Mini-mental state examination and risk of all-cause mortality: a community-based prospective cohort study / Y. Su, J. Dong, J. Sun [et al.] // *BMC Geriatr.* - 2021. - Vol. 21(1). - P. 524.
362. Surkan, M. J. Interventions to Mobilize Elderly Patients and Reduce Length of Hospital Stay / M. J. Surkan, W. Gibson // *Can. J. Cardiol.* - 2018. - Vol. 34(7). - P. 881-888.
363. Téllez-Zenteno, J. F. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada / J. F. Téllez-Zenteno, S. Matijevic, S. Wiebe // *Epilepsia.* - 2005. - Vol. 46(12). - P. 1955-1962.
364. Theou, O. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe / O. Theou, L. Cann, J. Blodgett [et al.] // *Ageing Res. Rev.* - 2015. - Vol. 21. - P. 78-94.
365. Theou, O. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality / O. Theou, T. D. Brothers,

- A. Mitnitski, K. Rockwood // J. Am. Geriatr. Soc. - 2013. - Vol. 61(9). - P. 1537-1551.
366. Theou, O. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? / O. Theou, M. R. Rockwood, A. Mitnitski, K. Rockwood // Arch. Gerontol. Geriatr. - 2012. - Vol. 55(2). - P. e1-e8.
 367. Theou, O. What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review / O. Theou, E. Squires, K. Mallery [et al.] // BMC Geriatr. - 2018. - Vol. 18(1). - P. 139.
 368. Tipping, C. J. Frailty in Patients With Trauma Who Are Critically Ill: A Prospective Observational Study to Determine Feasibility, Concordance, and Construct and Predictive Validity of 2 Frailty Measures / C. J. Tipping, C. L. Hodgson, M. Harrold [et al.] // Phys. Ther. - 2019. - Vol. 99(8). - P. 1089-1097.
 369. To, T. L. Prevalence of Frailty among Community-Dwelling Older Adults in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. L. To, T. N. Doan, W. C. Ho, W. C. Liao // Healthcare (Basel). - 2022. - Vol. 10(5). - P. 895.
 370. Trombetti, A. Effect of Physical Activity on Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial / A. Trombetti, M. Hars, F. C. Hsu [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2018. - Vol. 168(5). - P. 309-316.
 371. Tsai, T. Y. Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Y. Tsai, Y. K. Tu, K. M. Munir [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2020. - Vol. 105(6). - P. dgz186.
 372. Turner, A. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs) / A. Turner, A. Mulla, A. Booth [et al.] // Syst. Rev. - 2016. - Vol. 5(1). - P. 167.
 373. Turner, G. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report / G.

- Turner, A. Clegg; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners // *Age Ageing*. - 2014. - Vol. 43(6). - P. 744-747.
374. Turusheva, A. Do commonly used frailty models predict mortality, loss of autonomy and mental decline in older adults in northwestern Russia? A prospective cohort study / A. Turusheva, E. Frolova, E. Korystina [et al.] // *BMC Geriatr.* - 2016. - Vol. 16. - P. 98.
 375. Vaz Fragoso, C. A. Frailty and respiratory impairment in older persons / C. A. Vaz Fragoso, P. L. Enright, G. McAvay [et al.] // *Am. J. Med.* - 2012. - Vol. 125(1). - P. 79-86.
 376. Vellas, B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients / B. Vellas, Y. Guigoz, P. J. Garry [et al.] // *Nutrition*. - 1999. - Vol. 15(2). - P. 116-122.
 377. Venegas-Sanabria, L. C. Effect of multicomponent exercise in cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / L. C. Venegas-Sanabria, I. Cavero-Redondo, V. Martínez-Vizcaino [et al.]. - 2022. - Vol. 22(1). - P. 617.
 378. Verdijk, L. B. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age / L. B. Verdijk, T. Snijders, M. Drost [et al.] // *Age (Dordr.)*. - 2014. - Vol. 36(2). - P. 545-547.
 379. Verlaan, S. High Prevalence of Physical Frailty Among Community-Dwelling Malnourished Older Adults—A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Verlaan, G. C. Ligthart-Melis, S. L. J. Wijers [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* - 2017. - Vol. 18(5). - P. 374-382.
 380. Vermeiren, S. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis / S. Vermeiren, R. Vella-Azzopardi, D. Beckwée [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* - 2016. - Vol. 17(12). - P. 1163.e1-1163.e17.
 381. Veronese, N. Frailty as Cardiovascular Risk Factor (and Vice Versa) / N. Veronese // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2020. - Vol. 1216. - P. 51-54.

382. Veronese, N. The Multidimensional Prognostic Index Predicts Falls in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study of the Osteoarthritis Initiative / N. Veronese, G. Siri, A. Cella [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2020. - Vol. 21(5). - P. 669-674.
383. Vetrano, D. L. Health Trajectories in Swedish Centenarians / D. L. Vetrano, G. Grande, A. Marengoni [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. - 2021. - Vol. 76(1). - P. 157-163.
384. Vetrano, D. L. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis / D. L. Vetrano, K. Palmer, A. Marengoni [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. - 2019. - Vol. 74(5). - P. 659-666.
385. Vetrano, D. L. Fostering healthy aging: The interdependency of infections, immunity and frailty / D. L. Vetrano, F. Triolo, S. Maggi [et al.] // Ageing Res. Rev. - 2021. - Vol. 69. - P. 101351.
386. Violan, C. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies / C. Violan, Q. Foguet-Boreu, G. Flores-Mateo [et al.] // PLoS One. - 2014. - Vol. 9(7). - P. e102149.
387. Vluggen, T. P. M. M. Effectiveness of an integrated multidisciplinary geriatric rehabilitation programme for older persons with stroke: a multicentre randomised controlled trial / T. P. M. M. Vluggen, J. C. M. van Haastregt, F. E. Tan [et al.] // BMC Geriatr. - 2021. - Vol. 21(1). - P. 134.
388. Vogeli, C. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs / C. Vogeli, A. E. Shields, T. A. Lee [et al.] // J. Gen. Intern. Med. - 2007. - Vol. 22, Suppl. 3. - P. 391-395.
389. Walston, J. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice / J. Walston, B. Buta, Q. L. Xue // Clin. Geriatr. Med. - 2018. - Vol. 34(1). - P. 25-38.
390. Wang, H. Y. Age- and Gender-Specific Prevalence of Frailty and Its Outcomes in the Longevious Population: The Chinese Longitudinal Healthy Longevity Study /

- H. Y. Wang, X. Lv, J. Du [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2021. - Vol. 8. - P. 719806.
391. Wang, T. Influencing Factors and Exercise Intervention of Cognitive Impairment in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T. Wang, L. Mao, J. Wang [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. - 2020. - Vol. 15. - P. 557-566.
 392. Wang, Y. C. Cost and Effectiveness of Long-Term Care Following Integrated Discharge Planning: A Prospective Cohort Study / Y. C. Wang, W. Y. Lee, M. Y. Chou [et al.] // *Healthcare (Basel)*. - 2021. - Vol. 9(11). - P. 1413.
 393. Ward, D. D. Frailty, lifestyle, genetics and dementia risk / D. D. Ward, J. M. Ranson, L. M. K. Wallace [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 2022. - Vol. 93(4). - P. 343-350.
 394. Ward, D. D. Frailty and Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Subtypes / D. D. Ward, L. M. K. Wallace, K. Rockwood // *Ann. Neurol*. - 2021. - Vol. 89(6). - P. 1221-1225.
 395. Wei, S. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management / S. Wei, T. T. Nguyen, Y. Zhang [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. - 2023. - Vol. 14. - P. 1185221.
 396. Weiss, C. O. Frailty and chronic diseases in older adults / C. O. Weiss // *Clin. Geriatr. Med.* - 2011. - Vol. 27(1). - P. 39-52.
 397. Welsh, S. A. A systematic review of frailty assessment tools used in vascular surgery research / S. A. Welsh, R. C. Pearson, K. Hussey [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2023. - Vol. 78(6). - P. 1567-1579.e14.
 398. Wise, J. Waist measurement, not BMI, is stronger predictor of death risk, study finds / J. Wise // *BMJ [Internet]*. - 2017. - P. 357.
 399. Wolters, F. J. Hemoglobin and anemia in relation to dementia risk and accompanying changes on brain MRI / F. J. Wolters, H. I. Zonneveld, S. Licher [et al.] // *Neurology*. - 2019. - Vol. 93(9). - P. e917-e926.

400. Wu, P. Z. Age-Related Hearing Loss Is Dominated by Damage to Inner Ear Sensory Cells, Not the Cellular Battery That Powers Them / P. Z. Wu, J. T. O'Malley, V. de Gruttola, M. C. Liberman // J. Neurosci. - 2020. - Vol. 40(33). - P. 6357-6366.
401. Xia, S. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment / S. Xia, X. Zhang, S. Zheng [et al.] // J. Immunol. Res. - 2016. - Vol. 2016. - P. 8426874.
402. Yao, D. Relationship between red cell distribution width and prognosis in patients with breast cancer after operation: a retrospective cohort study / D. Yao, Z. Wang, H. Cai, Y. Li, B. Li // Biosci. Rep. - 2019. - Vol. 39(7). - P. BSR20190740.
403. Yévenes-Briones, H. Association Between Hearing Loss and Impaired Physical Function, Frailty, and Disability in Older Adults: A Cross-sectional Study / H. Yévenes-Briones, F. F. Caballero, E. A. Struijk [et al.] // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2021. - Vol. 147(11). - P. 951-958.
404. Ytterberg, C. Depression symptoms 6 years after stroke are associated with higher perceived impact of stroke, limitations in ADL and restricted participation / C. Ytterberg, L. Cegrell, L. von Koch, M. Wiklander // Sci. Rep. - 2022. - Vol. 12(1). - P. 7816.
405. Yuan, L. Abdominal obesity, body mass index and the risk of frailty in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis / L. Yuan, M. Chang, J. Wang // Age Ageing. - 2021. - Vol. 50(4). - P. 1118-1128.
406. Yuki, A. Daily Physical Activity Predicts Frailty Development Among Community-Dwelling Older Japanese Adults / A. Yuki, R. Otsuka, C. Tange [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2019. - Vol. 20(8). - P. 1032-1036.
407. Zella, S. Inequality and frailty in older adults: a comparison among four European countries with different ageing context / S. Zella, S. Sarti, D. Zaccaria // Ageing Int. - 2023. - Vol. 48(2). - P. 630-655.

408. Zemedikun, D. T. Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data / D. T. Zemedikun, L. J. Gray, K. Khunti [et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2018. - Vol. 93(7). - P. 857-866.
409. Zhang, Q. Changes in Cognitive Function and Risk Factors for Cognitive Impairment of the Elderly in China: 2005-2014 / Q. Zhang, Y. Wu, T. Han, E. Liu // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2019. - Vol. 16(16). - P. 2847.
410. Zhang, X. M. Frailty as a predictor of mortality among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / X. M. Zhang, J. Jiao, J. Cao [et al.] // BMC Geriatr. - 2021. - Vol. 21(1). - P. 186.
411. Zhao, Z. Elevated red cell distribution width level is associated with oxidative stress and inflammation in a canine model of rapid atrial pacing / Z. Zhao, T. Liu, J. Li [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2014. - Vol. 174(1). - P. 174-176.
412. Zhou, S, The Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Predicts Prognosis in Elderly Cancer Patients / S. Zhou, X.H. Zhang, Y. Zhang, G. Gong, X. Yang, W.H. Wan // Cancer Manag Res. - 2022. - Vol. 6(14). - P. 1683-1691 .
413. Zoppini, G. Body mass index and the risk of mortality in type II diabetic patients from Verona / G. Zoppini, G. Verlato, C. Leuzinger [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. - 2003. - Vol. 27(2). - P. 281-285.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Принципы стратегии долговременного ведения пациентов с учетом групп риска на основе гериатрического индекса

<u>Гериатрический индекс 1</u>	
<i>Модель пациента</i>	Преимущественно пациенты в возрасте 60 лет и старше. <u>I. Физическое здоровье.</u> Частота выявления ХНИЗ: АГ 87,8%, ИБС 69,5%, СД 20,7%, онкологические заболевания 7,3%. Дефицита массы тела нет. Нарушений питания в большинстве случаев нет. Анемия встречается у 14,6% пациентов. Среднее число получаемых препаратов: 2 (SD±1,19). Оценка состояния питания: нарушения питания в большинстве случаев нет. <u>II. Функциональный статус.</u> Индекс Бартел: 80–100 баллов. Незначительное снижение инструментальной активности. Риск падений повышен. Незначительное снижение результатов динамометрии. <u>III. Психосоциальный статус.</u> Когнитивный статус в большинстве случаев сохранен. Настроение несколько понижено (9,4 балла по шкале GDS-15; SD±2,7).
<u>Социальный статус</u>	Способны самостоятельно себя обслуживать и поддерживать быт на необходимом уровне. Представители данной группы могут нуждаться в: • ограниченной помощи при соблюдении личной гигиены, приготовлении пищи и проведении уборки; • незначительной помощи при проведении уборки труднодоступных мест; • помощи в развешивании постиранного белья; • незначительной помощи при выполнении сложных действий при приготовлении горячей пищи;

	• незначительной помощи при соблюдении личной гигиены (посторонняя помощь заключается в присутствии в квартире или пассивном наблюдении персонала для минимизации риска получения травм).
<i>Медицинская помощь пациентам в группе здоровья</i>	<i>Проведение КГО не реже 1 раза в год, чаще после хирургических вмешательств или при изменении (ухудшении) состояния пациента (острое заболевание или обострение хронического заболевания).</i> 1) Проведение регулярных скрининговых программ для выявления наиболее уязвимых пациентов с высоким риском развития осложнений, включая развитие непосредственно СА и других гериатрических синдромов. Среди рекомендованных мероприятий — оценка сенсорных дефицитов и их коррекция, своевременная стоматологическая помощь и зубопротезирование, поддержание мобильности и физической активности, мониторинг когнитивного дефицита. 2) Ведение ХНИЗ, управление сердечно-сосудистыми и метаболическими рисками: - измерение АД, ЧСС, ЧДД, проведение ортостатической пробы; - ведение сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с действующими клиническими рекомендациями; - ведение и лечение гериатрических синдромов; - выявление и лечение анемии (анализ крови на гемоглобин, средний объем эритроцитов, ферритин, трансферрин или расчет коэффициента насыщения трансферрина железом, витамин В12 и фолиевую кислоту); - контроль остеопороза (скрининг риска переломов по шкале FRAX, назначение профилактических и терапевтических доз витамина D [колекальциферола] и кальция); - предупреждение снижения функционального статуса в острой ситуации, например при остром заболевании органов дыхания (ОРВИ, гриппе, новой коронавирусной инфекции), экстренном хирургическом вмешательстве (с соблюдением периоперационного протокола). Профилактика делирия должна включать соблюдение водно-электролитного баланса, контроль ориентации во времени и пространстве (тест рисования часов), измерение АД, ЧСС и ЧДД; - профилактика падений (соблюдение протокола по профилактике падений, организация безопасной среды для проживающих в домашних условиях).
<i>Потенциальные вмешательства</i>	

<i>Программы адаптивной физической активности</i>	Рекомендации по физической активности и комплекс физических упражнений должны соответствовать исходному функциональному состоянию пациента, уровню зависимости от помощи окружающих и его предпочтениям. Физические упражнения могут быть направлены на улучшение повседневных действий, например подъема со стула, или являться средством, компенсирующим социальную изоляцию. Предпочтительно проводить упражнения в группе под контролем специалиста, при этом самостоятельные упражнения в домашних условиях также доказали свою эффективность в улучшении состояния здоровья пожилых лиц. Многокомпонентные физические упражнения являются основным методом профилактики и лечения ССА.
<i>Коррекция мальнутриции</i>	Профилактика нарушения питания (мальнутриции). Цель вмешательства в области питания — поддержание и (или) улучшение нутритивного статуса, функциональной способности и качества жизни при максимально быстром устранении потенциальных причин недоедания и обезвоживания. Справиться с проблемой мальнутриции позволят оказание помощи во время еды, организация приема пищи в приятной обстановке, предложения закусок и уважение к предпочтениям пациента. По возможности следует избегать ограничительных диет. Рекомендованный объем потребляемой жидкости составляет 1,6–2 л/сутки с увеличением приема жидкости в жаркую погоду, при физических нагрузках, лихорадке, диарее или рвоте. Следует побуждать пациентов потреблять достаточное количество жидкости (вода, молоко, соки, настои, кофе, супы, коктейли и т. д.) с учетом их предпочтений. В случае сердечной или почечной недостаточности потребление жидкости может быть уменьшено. Здоровым пожилым лицам рекомендуется потреблять 30 ккал/кг/сутки. Индивидуальную норму потребления калорий корректируют с учетом пола, состояния питания, физической активности и наличия заболеваний. Для предотвращения потери мышечной массы потребление белка должно составлять 1–1,2 г/кг/сутки, а при тяжелых заболеваниях, трофических язвах или недоедании — 1,5 г/кг/сутки. Согласно результатам исследований, потребление такого количества белка пожилыми лицами является безопасным. Ограничение потребления белка рекомендуется только при значениях СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², что может замедлить скорость прогрессирования повреждения почек. Оптимальным является потребление 25–30 г высококачественного белка на один прием пищи. Недостаточное потребление энергии увеличивает потребность в белке, поэтому важно обеспечить адекватный уровень потребления как белка, так и калорий в целом. У лиц с ожирением диета должна быть сбалансированной и умеренно гипокалорийной с ограничением потребления жиров и углеводов и обеспечением достаточного количества белка.

	Потребление клетчатки должно составлять 25–35 г/сутки, получаемой из овощей, фруктов, бобовых и цельнозерновых культур. Продукты, богатые клетчаткой, должны применяться с достаточным количеством жидкости, чтобы избежать запоров. В случае дефицита микронутриентов рекомендовано проведение соответствующего лечения.
<i>Коррекция когнитивных нарушений</i>	Когнитивный тренинг с заучиванием наизусть стихов, изложением услышанного или собственноручно написанного текста, пересказом ранее случившихся событий и новостей. Игры, требующие запоминания, например слов, изображений или их последовательности. Ребусы, загадки и задачи. Скороговорки, произнесение длинных сложных слов, фраз на иностранном языке. Чтение книг.
<i>Хирургическая помощь</i>	Осуществляется в полном объеме; периоперационное сопровождение с улучшением прогноза и качества жизни.
<u>Гериатрический индекс II</u>	
<i>Модель пациента</i>	Пациенты в возрасте 60 лет и старше. <u>I. Физическое здоровье.</u> Частота выявления ХНИЗ: АГ 96%, ИБС 86,9%, СД 23,6%, онкологические заболевания 12,6%. В большинстве случаев ИМТ соответствует норме, однако существуют риски развития мальнутриции. Анемия встречается у 33,3% пациентов. Среднее число получаемых препаратов: 2 (SD±0,88). <u>II. Функциональный статус.</u> Индекс Бартел: 60–80 баллов. Значительное снижение инструментальной активности. Высокий риск падений. Значимое снижение показателей силы мышц. <u>III. Психосоциальный статус.</u> Снижение когнитивного статуса. Значимое снижение результатов оценки по шкале MMSE (< 24 баллов) и в тесте рисования часов (4,56 балла; SD±2,1). Часто встречается депрессия (11,7 балла по шкале GDS-15; SD±1,7).
<i><u>Социальный статус</u></i>	Представителям данной группы требуется ежедневная помощь для выполнения действий в повседневной жизни. Они могут самостоятельно приготовить простейшие блюда, но нуждаются в значительной помощи при выполнении сложных действий, например при приготовлении горячей пищи. Пациенты получают медикаменты самостоятельно или с незначительной помощью (иногда необходим контроль); могут частично контролировать мочеиспускание и акт дефекации; нуждаются в помощи при

	использовании абсорбирующего белья; пользуются туалетом с посторонней помощью (нуждаются в помощи для сохранения равновесия, одевания, раздевания). Одевание и обувание возможно с частичной посторонней помощью. Необходима значительная помощь в уборке и стирке. Необходима помощь в передвижении по дому (возможно использование реабилитационного оборудования: ходунков, кресла-коляски). Необходимо сопровождение вне дома. Нуждаются в осуществлении покупок в магазинах и пользовании услугами, предоставляемыми организациями. Нуждаются в помощи при купании и умывании (причесывание, чистка зубов, мытье трудно доступных частей тела).
<i>Медицинская помощь пациентам в группе здоровья</i>	1) Регулярное проведение мероприятий, направленных на предупреждение полипрагмазии. Отмена ранее назначенного лекарственного препарата предполагает прекращение длительного лечения под наблюдением врача. При систематическом обзоре лекарственных препаратов проводится коррекция лекарственной терапии, которая может заключаться в изменении дозы или отмене лекарственного средства с целью достижения наилучшего соотношения рисков и пользы с учетом наиболее достоверных доказательств. Следует изучить весь список препаратов с пациентом или опекуном, оценить показания, цели лечения, определить риск развития нежелательных явлений, лекарственного взаимодействия, сопоставить пользу и риски фармакологического лечения. Существует несколько инструментов для поддержки процесса отмены препарата. Наиболее часто применяются критерии Бирса и STOPP/START-критерии. 2) Достижение целевых показателей уровня артериального давления, глюкозы в крови с учетом функционального статуса пациента. 3) Предупреждение развития осложнений, связанных с ухудшением функционального статуса; предупреждение развития делирия (шкала CAM); предупреждения падений (клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста»); лечение деменции.
<i>Потенциальные вмешательства</i>	
<i>Программы адаптивной физической активности</i>	Разработка и внедрение программ адаптивной физической активности. Рекомендации по физической активности и комплекс физических упражнений должны соответствовать исходному функциональному состоянию пациента, уровню зависимости от помощи окружающих и его предпочтениям. Физические упражнения могут быть направлены на улучшение повседневных действий, например подъема со стула или являться средством, компенсирующим социальную изоляцию. Предпочтительно проводить упражнения в группе, под контролем специалиста, при этом самостоятельные упражнения в домашних условиях также доказали свою эффективность в улучшении состояния здоровья пожилых лиц. Многокомпонентные физические упражнения являются основным методом профилактики и лечения ССА.

<i>Коррекция мальнутриции</i>	Мероприятия, направленные на предупреждение развития мальнутриции. Предпочтительно пероральное кормление. Блюда, богатые белком (с яйцом, маслом, сливками, сухим молоком), даже в небольших порциях позволяют повысить энергетическую ценность и содержание белка в рационе. Пациентам с одышкой, дисфагией или проблемами жевания могут предлагаться обогащенные продукты с адаптированной текстурой. При недостаточности изменений в рационе для улучшения состояния при недоедании показано применение пищевых добавок (сиппингов), что способствует небольшому увеличению массы тела пациента и снижению смертности. Прием добавок должен продолжаться в течение как минимум одного месяца, а затем необходимо ежемесячно оценивать целесообразность дальнейшего лечения. Препараты, стимулирующие аппетит (мегестрол, дронабинол, миртазапин, аналоги грелина), не рекомендуются из-за их ограниченной эффективности и возможных побочных эффектов. Пищевые вмешательства для предупреждения развития саркопении и поддержания функциональной активности более эффективны в сочетании с физическими упражнениями.
<i>Коррекция когнитивных нарушений</i>	Когнитивный тренинг. Групповые занятия. Нейроинтерфейсные технологии.
<i>Хирургическая помощь</i>	Хирургическая помощь по показаниям с выбором малоинвазивного вмешательства и соблюдением протокола периоперационного ведения для улучшения качества жизни.
<u>Гериатрический индекс III</u>	
<i>Модель пациента</i>	<u>I. Физическое здоровье.</u> Частота выявления ХНИЗ: АГ 100%, ИБС 100%, СД 33,3%, онкологические заболевания 33,3%. Возможен дефицит массы тела. Часто возникает синдром мальнутриции. Анемия определяется у 66,7% пациентов. Среднее число получаемых препаратов: 2,6 (SD±0,8). <u>II. Функциональный статус.</u> Индекс Бартел: ≤60 баллов. Выраженное снижение инструментальной активности. Высокий риск падений. Значительное снижение силы мышц. <u>III. Психосоциальный статус.</u> Выраженное снижение когнитивного статуса (≤ 19 баллов по шкале MMSE). Высокая встречаемость депрессии среди пациентов данной группы (13,1 балла по шкале GDS-15; SD±1,1).

<i>Социальный статус</i>	Пациентам из данной группы требуется ежедневное наблюдение и помощь в быту и в самообслуживании. У лиц в данной группе наблюдается полная утрата способности к самообслуживанию и передвижению, они полностью зависят от посторонней помощи. Часто имеются выраженные когнитивные расстройства. К данной группе также могут быть отнесены лица с сохраненными когнитивными функциями, но при этом нуждающиеся в постоянной посторонней помощи и уходе вследствие общего тяжелого физического состояния, обусловленного декомпенсацией одного или нескольких хронических заболеваний. Пациентам требуется следующий уход: - питание, умывание, купание, одевание (осуществляются ухаживающим лицом или под его контролем). Не контролируют акты дефекации и мочеиспускания или в редких случаях контролируют их частично. Степень функциональности соответствует 1-й группе инвалидности со стойким, значительно выраженным расстройством функций организма. Необходим постоянный уход, направленный на поддержание жизнедеятельности и профилактику развития осложнений имеющихся хронических заболеваний и маломобильного образа жизни. Социальная помощь и уход необходимы во всех случаях, самостоятельная жизнь этих лиц невозможна. Такие пациенты чаще институализируются в гериатрические центры. Часто необходимы госпитализации из-за критического дисбаланса в организме. Любой стресс ухудшает состояние данных пациентов, им тяжело восстановиться даже после легкой болезни. Ведение таких пациентов требует командного подхода и межпрофессионального взаимодействия. Большое внимание уделяется работе с родными и опекунами пациента, организации необходимого ухода. Терапевтические цели меняются от лечения до ухода.
<i>Медицинская помощь пациентам в группе здоровья</i>	Энтеральное питание по показаниям. Профилактика дисфагии, аспирации. Профилактика образования пролежней. Профилактика развития делирия (динамическое наблюдение, оценка по шкале CAM). Лечение болевого синдрома. Лечение остеопороза. Лечение саркопении. Хирургическая помощь по жизненным показаниям, с соблюдением периоперационного протокола.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Принципы стратегии долговременного ведения пациентов различных клинических фенотипов

<i>Модель пациента</i>	<i>Мультиморбидный фенотип</i>	<i>Метаболический фенотип</i>	<i>Когнитивный фенотип</i>	<i>Низкофункциональный фенотип</i>
<u>Физическое здоровье</u>	Преобладают пациенты с ССЗ, а также встречаются лица с ХОБЛ, онкологическими заболеваниями, СД и деменцией	Основным характерным заболеванием является СД 2-го типа, также часто встречаются ССЗ	Деменция - самостоятельное заболевание, не ассоциированным с другими гериатрическими синдромами.	Частота выявления ХНИЗ: АГ 100%, ИБС 100%, СД 33,3%, онкологические заболевания 33,3%
<i>ИМТ</i>	Дефицита массы тела нет. ИМТ (25,50 кг/м ² [23,40–28,30]) Умеренное нарушение статуса питания MNA-SF 10,00 баллов	Более высокие значения ИМТ (26,60 кг/м ² [24,20–30,40]) и окружности талии (95,00 см [87,00–103,00])	Снижение статуса питания (9,00 балла по шкале MNA-SF [7,00–10,00]) сопровождающееся высоким риском развития или выявлением мальнутриции и саркопении	Часто выявляется синдром мальнутриции (7,00 балла по шкале MNA-SF [5,00–9,00]) и саркопении, динамометрия (7,50 кг [4,00–11,50]) и ИМТ (24,20 кг/м ² [21,00–27,50]).
<u>Функциональный статус.</u>	Среднее значение индекса Бартел — 85,00 балла. Риск падений повышен. Умеренное снижение результатов	Индекс Бартел 80–100 баллов. Результаты динамометрии (13,00 кг [10,00–16,50]) и оценки статуса питания	Характерным для данных пациентов также было снижение функционального статуса: SPPB - 2,00 балла [1,00–	Мобильность полностью ограничена: SPPB 0,00 балла (лежачие пациенты), полностью зависимы от помощи

<i>Модель пациента</i>	<i>Мультиморбидный фенотип</i>	<i>Метаболический фенотип</i>	<i>Когнитивный фенотип</i>	<i>Низкофункциональный фенотип</i>
	динамометрии (13,00 кг [10,00–16,00])	(10,00 баллов по MNA-SF [9,00–11,00]) были одними из самых высоких среди значений, полученных во всех кластерах	3,00]. При этом значения индекса Бартел свидетельствовали о наличии умеренной зависимости от помощи окружающих (70,00 балла [60,00–85,00]), а инструментальная активность выражено снижена (индекс Лоутона 2,00 балла [1,00–4,00])	окружающих (индекс Бартел составил 25,00 балла [15,00–35,00]), индекс Лоутона — 1,00 балла [0,00–1,00]).
<u>III</u> <u>Психоэмоциональный статус</u>	Когнитивный статус чаще сохранен - додементные когнитивные нарушения (24,00 балла по шкале MMSE [22,00–27,00]). Депрессии не отмечено	Когнитивный статус чаще сохранен. Настроение несколько понижено (9,4 балла по GDS=15; SD±2,7)	Выраженное снижение когнитивного статуса MMSE, со средней оценкой 16,00 балла [14,00–18,00]). По шкале FAB средний результат составил 8,00 балла [6,00–11,00], что соответствует лобной дисфункции	Выраженное снижение когнитивного статуса (MMSE 17 баллов и менее) Высокая встречаемость депрессии среди пациентов данной группы
<i>Социальный статус</i>	Способны самостоятельно себя обслуживать и поддерживать быт на необходимом уровне	Способны самостоятельно себя обслуживать и поддерживать быт на необходимом уровне Мобильность сохранена	Нуждаются в помощи и присмотре. Мобильность сохранена	Требуется постоянный уход или институализация. Полная зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, чаще маломобильные пациенты

<i>Модель пациента</i>	<i>Мультиморбидный фенотип</i>	<i>Метаболический фенотип</i>	<i>Когнитивный фенотип</i>	<i>Низкофункциональный фенотип</i>
<i>Медицинская помощь пациентам в I группе здоровья</i>	Проведение КГО не реже 1 раза/год Ведение ХНИЗ, контроль сердечно-сосудистых рисков Измерение АД, ЧСС, ЧДД, проведение ортостатической пробы Ведение сердечно-сосудистых заболеваний Ведение и лечение ГС Полисомнография, коррекция апноэ сна Контроль остеопороза предупреждение снижения функционального статуса в острой ситуации, например при ОРВИ, грипп, НКВИ, экстренном хирургическом вмешательстве Профилактика падений	Проведение КГО не реже 1 раза/год, Ведение ХНИЗ, контроль метаболических рисков Ведение и лечение ГС Контроль остеопороза Профилактика падений	КГО по требованию, постоянное наблюдение гериатра, невролога, психиатра Профилактика развития делирия Энтеральное питание по показаниям Профилактика дисфагии, аспирации Лечение остеопороза Лечение саркопении	КГО по требованию, постоянное наблюдение гериатра, невролога, специалиста по паллиативной помощи Коррекция болевого синдрома Энтеральное питание по показаниям Профилактика дисфагии, аспирации Профилактика образования пролежней Лечение саркопении Выявление и лечение анемии
Вакцинация	Грипп, пневмококк, столбняк, вакцинация путешественников, герпес Зостер	Грипп, пневмококк, столбняк, вакцинация путешественников, герпес Зостер	Грипп, пневмококк	Грипп, пневмококк
<i>Потенциальные вмешательства</i>				
<i>Коррекция лекарственной терапии</i>	Депрескрайбинг НПВС, ИПП, снотворных, ноотропов	Коррекция массы тела, метаболических показателей (липиды,	Депрескрайбинг нейрорептиков Лечение депрессии	Депрескрайбинг нейрорептиков, анальгетиков

<i>Модель пациента</i>	<i>Мультиморбидный фенотип</i>	<i>Метаболический фенотип</i>	<i>Когнитивный фенотип</i>	<i>Низкофункциональный фенотип</i>
	Коррекция ортостатических реакций Назначение НОАК, терапии остеопороза, витамина D, противоанемической терапии Выявление и лечение депрессии	глюкоза, мочевая кислота и т. д.) Коррекция противодиабетической терапии		Коррекция боли Лечение депрессии
<i>Программы адаптивной физической активности</i>	Программы физической активности с учетом особенностей хронического заболевания	Программы интенсивной гериатрической реабилитации	Профилактика падений (упражнения на равновесие)	Обеспечение вспомогательных средств (трость, ходунки, инвалидное кресло) Консультация специалиста по социальной работе
<i>Коррекция мальнутриции</i>	Выявление и лечение дефицитов: анемии (анализ крови: гемоглобин, средний объем эритроцитов, ферритин, трансферрин или расчет коэффициента насыщения трансферрина железом, витамин B12, фолиевая кислота)	Выявление и лечение анемии (анализ крови: гемоглобин, средний объем эритроцитов, ферритин, трансферрин или расчет коэффициента насыщения трансферрина железом, витамин B12, фолиевая кислота)	Оценка дисфагии Подбор лечебного питания	Оценка дисфагии Профилактика мальнутриции Подбор лечебного питания
<i>Коррекция когнитивных нарушений</i>	Нейроинтерфейсные технологии Когнитивный тренинг Занятия с психологом	Нейроинтерфейсные технологии Когнитивный тренинг Занятия с психологом	Лечение деменции Профилактика делирия Коррекция поведенческих нарушений	Профилактика делирия Коррекция поведенческих нарушений

<i>Модель пациента</i>	<i>Мультиморбидный фенотип</i>	<i>Метаболический фенотип</i>	<i>Когнитивный фенотип</i>	<i>Низкофункциональный фенотип</i>
<i>Мониторинг показателей оценки состояния здоровья пациентов со старческой астенией</i>	Индекс Бартел Индекс Лоутона MNA MMSE	Масса тела, ОТ, ИМТ Индекс Бартел Индекс Лоутона MNA MMSE HbA1c Глюкоза, липидограмма	Индекс Бартел Индекс Лоутона MNA MMSE	Индекс Бартел Индекс Лоутона MNA MMSE
<i>Мультидисциплинарная команда, осуществляющая ведение пациентов с СА разных фенотипов</i>	Гериатр Кабинет памяти Психолог Когнитивный тренинг ЛФК	Гериатр Эндокринолог Кабинет памяти Психолог Когнитивный тренинг ЛФК	Гериатр Психиатр Невролог Кабинет памяти Психолог Когнитивный тренинг ЛФК	Гериатр Специалист паллиативной помощи Специалист по социальной работе
<i>Восстановительное лечение</i>	Реабилитация по основному заболеванию по необходимости	Реабилитация по основному заболеванию по необходимости	Патронаж Система долговременного ухода Оценка безопасности среды Обучение пациентов и их родственников уходовым мероприятиям	Патронаж Система долговременного ухода Оценка безопасности среды Обучение пациентов и их родственников уходовым мероприятиям

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Индивидуальная программа реабилитации

1. Физическая активность: программа физических упражнений соответствует уровню

☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5

(см. детали программы по уровню физической активности ниже);

2. Питание:

Суточная

калорийность

(из расчета 30 ккал/кг массы тела)

Среднесуточное

потребление

белка

(из расчета: 1,0-1,2-1,5-2,0 г/кг массы

тела)

Ограничение

белка

(если

применимо)

Ограничения

в

питании: _____

Сиппинг ☐ДА ☐НЕТ

Название,

доза,

количество,

кратность _____

Загуститель

☐ДА ☐НЕТ

Блендирование пищи: ☐ДА ☐НЕТ

Потребление воды в день: женщины — не менее 1,6 л, мужчины — не менее

2,0 л

Ограничение _____

3. Лекарственная терапия: см. выписку +

4. Изготовление и ношение ортопедических стелек: ☐ ДА ☐ НЕТ

5. Использование вспомогательных средств при ходьбе:

☐ трость☐ ходунки☐ инвалидное кресло6. Когнитивный тренинг ☐ ДА ☐ НЕТ7. Консультация стоматолога ☐ ДА ☐ НЕТ8. Консультация офтальмолога ☐ ДА ☐ НЕТ9. Коррекция слуха: Применение слухового аппарата: ☐ ДА ☐ НЕТ10. Рекомендации по профилактике нарушений сна: ☐ ДА (будет выдана инструкция на руки) ☐ НЕТ11. Рекомендации по управлению эмоциями: ☐ ДА (будет выдана инструкция на руки) ☐ НЕТЗанятия с психологом ☐ ДА ☐ НЕТКонсультация психиатра ☐ ДА ☐ НЕТЛекарственная терапия ☐ ДА ☐ НЕТ

12. Вакцинация против:

• пневмококковой инфекции ☐ ДА ☐ НЕТ• гриппа ☐ ДА ☐ НЕТ• коронавирусной инфекции ☐ ДА ☐ НЕТ13. Профилактика падений: Общие рекомендации ☐ ДА

14. Социальная поддержка/уход

☐ Участие в программе «Московское долголетие»☐ Участие в системе долговременного ухода☐ Помощь и уход родственников

15. Рекомендации по целевому уровню (АД, глюкоза, ЛПНП) см. в выписном эпикризе

16. Модификация образа жизни. Коррекция факторов риска.

Отказ от курения ☐ ДА ☐ не применимоОтказ от алкоголя ☐ ДА ☐ не применимоКоррекция избыточной массы тела ☐ ДА ☐ НЕ применимо

Программа физический упражнений (*выполняйте упражнения, выделенные врачом)

Уровни физической активности Физические упражнения	1	2	3	4	5	Примечание: причина отказа
Программа физических упражнений						
Анаэробные упражнения (подход*повторения). Делайте паузу между подходами 1-3 минуты						
<i>Исходное положение: сидя</i>						
1. Сгибание рук с гантелями	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
2. Сгибание и разгибание рук с помощью ленты эспандера	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
3. Отжимание полотенца (обеими руками) или сжатие мяча (каждой рукой)	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
4. Для мышц рук, с лентой-эспандером (вариант 1)	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
5. Для мышц рук, с лентой-эспандером (вариант 2, с переменной рук)	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
<i>Исходное положение: стоя</i>						
1. Подъем на носки	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
2. Боковое отведение ноги (каждой ногой)	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
3. Подъем со стула	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
4. Приседания	1 × 10	2 × 10	2 × 12	3 × 10	3 × 12	
Кардиоваскулярные упражнения (ходьба). Делайте паузу между подходами не менее 1 минуты						

Уровни физической активности Физические упражнения	1	2	3	4	5	Примечание: причина отказа
1. Ходьба (во время выполнения упражнения – контроль (АД, пульс).	2 подхода по 2-5 минут	3 подхода по 8 минут	3 подхода по 10 минут	3 подхода по 15 минут	2 подхода по 20 минут	
Упражнения на баланс. Делайте паузу для отдыха между подходами от 1 до 3-х минут						
1. Ходьба по прямой линии *шаги сначала в одну, потом в обратную сторону	3 подхода по 10 шагов	3 подхода по 15 шагов	3 подхода по 20 шагов	3 подхода по 25 шагов	3 подхода по 30 шагов	
2. Сгибание в коленном суставе со скрещенными руками на груди (на каждую ногу)	3 подхода по 10 счетов	3 подхода по 15 счетов	3 подхода по 20 счетов	3 подхода по 25 счетов	3 подхода по 30 счетов	
3. Подъем на носки и пятки *счет выполняется сначала на носках, потом на пятках	3 подхода по 10 счетов	3 подхода по 15 счетов	3 подхода по 20 счетов	3 подхода по 25 счетов	3 подхода по 30 счетов	
4. Ходьба на носках и пятках *счет выполняется сначала на носках, потом на пятках	3 подхода по 10 счетов	3 подхода по 15 счетов	3 подхода по 20 счетов	3 подхода по 25 счетов	3 подхода по 30 счетов	
5. Дополнительное упражнение для 5 уровня физической активности. Ходьба с изменением направления – вымышленная «восьмерка»					3 подхода по 2 круга	

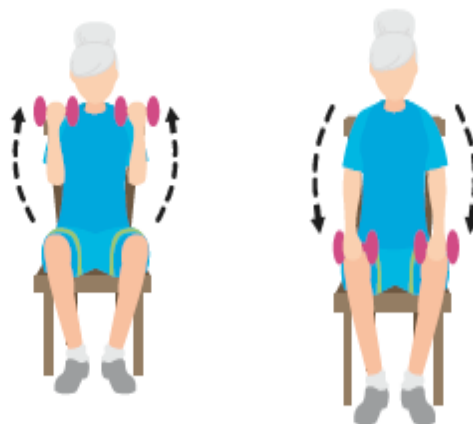
Упражнения на растяжку (подходы*повторения)

Примеры выполнения упражнений. Анаэробные упражнения

Уровни физической активности	1	2-5	Примечание: причина не выполнения (боль в стопе, плече, слабость, головокружение и др.)
Физические упражнения			
Исходное положение: стоя. Делайте паузу для отдыха между подходами от 1 до 3 минут			
1. Упражнение на растяжку мышц рук	3×2	3×3	
2. Упражнение на растяжку мышц плеч *каждой рукой	3×2	3×3	
3. Упражнение для растяжения мышц шеи *в каждую сторону	3 ×2	3×3	
4. Для растяжения мышц бедра *на каждую ногу	3 ×2	3×3	
Исходное положение: сидя			
1. Упражнения для растяжения мышц голеностопного сустава * каждой ногой и в каждую сторону	3 ×2	3×3	
2. Для растяжения мышц плеча и верхне-задней части грудной клетки	3 ×2	3×3	
3. Упражнение для растяжки задней части бедра	3 ×2	3×3	

Упражнение 1. Сгибание рук с гантелями

1. Исходное положение: сидя.
2. Ноги на полу, плечи расправлены, спина прямая, живот втянут в себя.
3. Возьмите в руки гантели или другие предметы весом 0,5 – 1,5 кг (например, бутылки с водой).
4. Положите руки с гантелями на бедра ладонями вверх. Держите локти прижатыми к телу.
5. Согните руки с гантелями до того уровня, когда запястья практически коснутся плеч (ВДОХ). Задержитесь в верхней точке на 1 – 2 секунды. медленно опустите руки (ВЫДОХ).
6. Выполните рекомендованное Вам количество повторов.
7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности) между подходами.



8. Повторите упражнение (подходы) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 2. Сгибание и разгибание рук с помощью ленты эспандера 1. Исходное положение: сидя на стуле. 2. Поместите середину ленты под стопы, возьмитесь за концы ленты, держа руки на уровне колен. 3. Согните руки с концами ленты в сторону плеч (ВДОХ). Задержитесь в верхней точке на 1 – 2 секунды. медленно опустите руки (ВЫДОХ). 4. Выполните рекомендованное Вам количество повторов. 5. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности) между подходами). 6. Повторите упражнение (подходы) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 3а. Отжимание полотенца 1. Исходное положение: стоя 2. Возьмите полотенце обеими руками. 3. Начните его постепенно скручивать (как будто выжимаете воду), настолько сильно насколько Вы можете (сжимайте с максимально возможным усилием в течение 2-3 секунд). 4. Выполните рекомендованное Вам количество повторов. 5. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 6. Повторите упражнение (подходы) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 3б. Сжатие мяча 1. Исходное положение: Возьмите резиновый или антистрессовый мяч, который полностью помещается в Вашей руке. 2. Медленно сожмите мяч как можно сильнее, удерживайте 3 – 5 секунд. 3. Медленно разожмите руку. 4. Повторите упражнение другой рукой. 5. Выполните рекомендованное Вам количество повторов каждой рукой. 6. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)). 7. Повторите упражнение (подходы) (столько раз, сколько вам рекомендовано).	

Упражнение 4. Упражнение для мышц рук, с лентой-эспандером (вариант 1)

1. Исходное положение: сидя на стуле.
2. Возьмите за концы ленту-эспандер.
3. Растяните ленту на уровне груди и разведите руки в стороны, полностью их выпрямив (ВДОХ).
4. Движение на растяжение резинки делайте лопатками, стараясь соединить их вместе.
5. Расслабьте ленту и сведите руки вместе (на уровне груди) (ВЫДОХ)
6. Выполните рекомендованное Вам количество повторов
7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности))
8. Повторите упражнение (подходы) (столько раз, сколько вам рекомендовано)

**Упражнение 5. Упражнение для мышц рук, с лентой-эспандером (вариант 2)**

1. Исходное положение: сидя на стуле.
2. Возьмите за концы ленту-эспандер.
3. Начните разводить руки в стороны по диагонали друг от друга - одна вверх, вторая вниз (ВДОХ).
4. Сведите руки вместе (ВЫДОХ).
5. Повторите упражнение столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности).
6. Поменяйте расположение рук и повторите упражнение, как описано выше.
7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности))
8. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)

**Упражнение 6. Подъем на носки**

1. Исходное положение: стоя, держась за стол или спинку стула для сохранения равновесия.
2. Медленно поднимитесь на пальцы так высоко, как можете (ВДОХ).
3. Зафиксируйте это положение на 1 – 2 секунды.
4. Медленно опуститесь на пятки в течение 3 секунд (ВЫДОХ).
5. Повторите упражнение столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности).
6. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности))
7. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)



Упражнение 7. Боковое отведение ноги

1. Исходное положение: стоя, держась за стол или спинку стула для сохранения равновесия. Спина и колени должны быть прямыми во время выполнения упражнения.
2. Медленно отведите одну ногу в сторону на 15 – 30 см (ВДОХ).
3. Зафиксируйте это положение на 1 – 2 секунды.
4. Медленно опустите ногу на пол в исходное положение (ВЫДОХ).
5. Повторите упражнение другой ногой.
6. Повторите упражнение каждой ногой столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности).
7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности))
8. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)

**Упражнение 8. Подъем со стула**

1. Исходное положение: сидя на стуле с подлокотниками, полностью поставьте ноги на пол.
2. Встаньте со стула, не опираясь на подлокотники на стуле. Если вы не можете этого сделать, поддерживайте себя только одной рукой, а если вы не можете этого сделать, сделайте это с помощью двух рук.
3. Как только вы встанете, оставайтесь стоять в течение 1 секунды, а затем снова сядьте.
4. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности))
5. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано).

**Упражнение 9. Приседания**

1. Исходное положение: встаньте за стол или спинку стула. При необходимости держитесь за стол или спинку стула для сохранения равновесия.
2. Начните приседать, будто на стул, сгибая бедра и колени, как будто вы собирались сесть;
3. Задержаться в положении приседа и вернуться в исходное. Важно, чтобы пятки не отрывались от пола. Также не следует полностью разгибать ноги, чтобы не нагружать суставы.
4. Повторите упражнение столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности).
5. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности))
6. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)

**Если вы считаете, что это необходимо, поставьте позади себя стул для большей безопасности.*



2. Кардиоваскулярные упражнения (Ходьба)

Упражнение 10. Ходьба

1. Ходите столько минут, сколько Вам рекомендовано исходя из уровня физической активности. Вы можете ходить больше, если для вас это не трудно.
2. Отдыхайте между подходами не более 1 минуты.
3. После выполнения всех подходов завершите упражнение медленной ходьбой в течение 2 минут.
4. Ходите в таком темпе при котором вы сможете поддерживать разговор, чтобы это стоило вам небольших усилий с последующим усилением интенсивности ходьбы (ИЛИ по субъективной оценке физической нагрузки (Шкала Борга) (слабая (Борг 8-10) в начале с переходом в умеренную (Борг 12-14).
5. Контролируйте АД, пульс

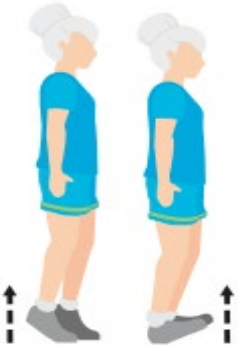
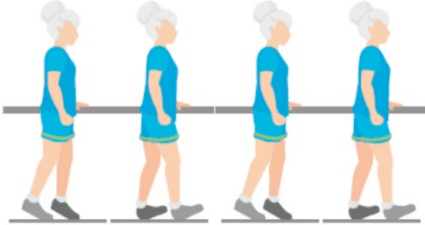


Упражнения на баланс

Упражнение 11. Ходьба «по прямой линии»

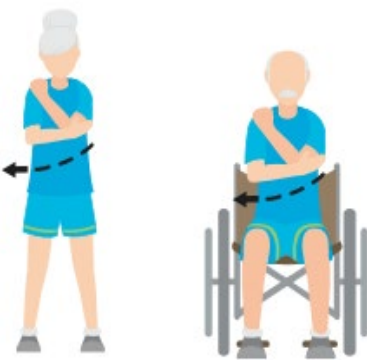
1. Исходное положение: стоя, выставив одну ногу вперед, пятка одной ноги касается пальцев другой.
2. Представьте прямую линию.
3. Сделайте 10 – 30 шагов прямо вперед, попеременно переставляя ноги. А затем 10 – 30 шагов в обратную сторону. Количество шагов зависит от рекомендованного вам уровня физической активности.
4. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)
5. Повторите упражнение.

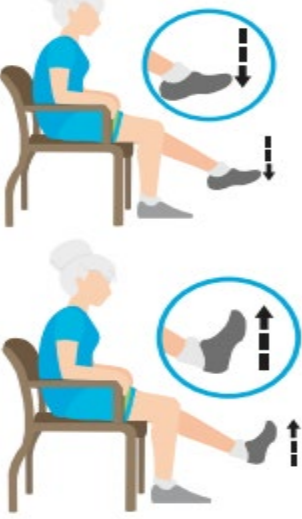


Упражнение 12 . Сгибание в коленном суставе со скрещенными руками на груди 1. Исходное положение: стоя, руки на скрещены на груди. 2. Медленно согните одну ногу в колене, не сгибая ее в тазобедренном суставе (ВДОХ). 3. Зафиксируйте это положение (от 10-30 счетов, в зависимости от уровня физической активности). 4. Медленно опустите ногу на пол в исходное положение (ВЫДОХ). 5. Повторите упражнение другой ногой. 6. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности) 7. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 13. Подъем на носки и пятки 1. Исходное положение: стоя. Во время выполнения упражнения Вы можете держаться за стену или поручень. 2. Поднимитесь на носки, досчитайте до 10-30 счетов (в зависимости от уровня физической активности). Опуститесь обратно. 3. Поднимитесь на пятки, досчитайте до 10-30 счетов (в зависимости от уровня физической активности). Опуститесь обратно. 4. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности) 5. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 14. Ходьба на носках и пятках 1. Исходное положение: стоя. Во время выполнения упражнения Вы можете держаться за стену или поручень (как показано на рисунке). 2. Пройдитесь на носках, досчитав до 10-30 счетов (в зависимости от уровня физической активности). 3. Остановитесь, досчитайте до 10, развернитесь. 4. Пройдитесь на пятках, досчитав до 10-30 счетов (в зависимости от уровня физической активности). 5. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности) 6. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
*Упражнение 15 (для уровня физической активности 5). Ходьба «с изменением направления – восьмеркой» 1. Исходное положение: стоя. Установите любые 2 предмета на небольшом расстоянии. 2. Мысленно прочертите «восьмерку» между 2 предметами. 3. Начните ходьбу между 2 предметами по «восьмерке». 4. Пройдите 2 раза по «восьмерке». 5. Отдохните 1 минуту.	

6. Повторите упражнение (подход) (в данном упражнении 3 подхода).	
---	--

Упражнения на растяжку

Упражнение 16. Упражнение на растяжку мышц рук 1. Исходное положение: стоя или сидя 2. Вытяните руки вверх, сложив ладони вместе, как будто вы хотите дотянуться до потолка. Оставайтесь в том же положении 10 секунд. 3. Затем сделайте перерыв, расслабьте руки на 5 секунд и начните снова. 4. Повторите упражнение столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности). 5. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 6. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 17. Упражнение на растяжку мышц плеча 1. Исходное положение: стоя или сидя 2. Положите руку на противоположное плечо и держите локоть близко к груди. 3. Толкайте локоть к противоположной руке, пока не найдете положение, в котором вы почувствуете некоторое напряжение в верхних мышцах плеча. 4. Оставайтесь в том же положении 10 секунд 5. Сделайте перерыв, расслабьте руки на 5 секунд и начните снова. 6. Повторите упражнение столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности). 7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 8. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 18. Упражнение для растяжения мышц шеи 1. Исходное положение: стоя, ноги на ширине плеч, слегка согнуты в коленях. Или исходное положение: сидя на стуле, спина выпрямлена, стопы прижаты к полу. 2. Расслабьте плечи и наклоните голову по направлению к правому плечу. Задержитесь в этом положении 10 секунд. 3. Затем наклоните голову к левому плечу. Задержитесь в этом положении 10 секунд. 4. Сделайте перерыв 5 секунд и начните снова. 5. Повторите упражнение столько раз в обе стороны, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности).	

6. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 7. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 19. Упражнение для растяжения голеностопного сустава 1. Исходное положение: сидя. Положите валик под ягодицы, если это необходимо (ноги должны слегка касаться пола). 2. Положите руки на колени или по бокам стула. 3. Медленно поднимите одну ногу и вытяните ее перед собой, параллельно полу, чтобы разогнуть в коленном суставе. 4. Потяните носки к себе (максимально постарайтесь приблизить пальцы стопы к передней поверхности голени). 5. Зафиксируйте это положение на 10 секунд. 6. Затем сделайте перерыв, расслабьте ногу на 5 секунд и начните снова. 7. Потяните носки от себя. 8. Зафиксируйте это положение на 10 секунд. 9. Медленно (за 3 – 5 секунд) опустите ногу в исходное положение. 10. Повторите другой ногой. 11. Повторите упражнение столько раз обеими ногами, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности). 12. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 13. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 20. Упражнение для растяжения мышц плеча и верхне-задней части грудной клетки 1. Исходное положение: сидя на краю стула, опустив руки вниз. 2. Отведите руки назад, постарайтесь взяться за спинку стула. 3. Расправьте плечи и, не отрывая рук от спинки стула, наклонитесь вперед, пока не возникнет небольшое напряжение в мышцах рук. 4. Задержитесь в этом положении на 10 секунд. 5. Затем расслабьтесь в течение примерно 5 секунд, при этом не отрывая рук от спинки стула. 6. Повторите упражнение столько раз, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности). 7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 8. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 21 Упражнение для растяжения мышц бедра 1. Исходное положение: лягитесь на пол, на правый бок. Положите голову на подушку или руку. 2. Согните верхнюю (левую) ногу в колене. 3. Возьмитесь левой рукой за левую пятку и немного потяните, чтобы почувствовать растяжение в области передней поверхности бедра. 4. Зафиксируйте это положение на 10 секунд.	

5. Поменяйте сторону и ногу, повторите. 6. Повторите упражнение столько раз каждой ногой, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности). 7. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 8. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	
Упражнение 22. Упражнение для растяжки задней части бедра 1. Исходное положение: сидя 2. Вытяните одну ногу, опираясь пяткой о пол. Этой же ногой потяните носок на себя. 3. Положите две руки на колено противоположной ноги. 4. Зафиксируйте это положение на 10 – 12 секунд. 5. Вернитесь в исходное положение. 6. Повторите упражнение с другой ногой. 7. Повторите упражнение столько раз каждой ногой, сколько вам рекомендовано (в зависимости от уровня физической активности). 8. Отдохните (не менее 1 минуты и не более 3-х минут (в зависимости от уровня физической активности)) 9. Повторите упражнение (подход) (столько раз, сколько вам рекомендовано)	

Рекомендации по питанию

Правильное питание необходимо для сохранения здоровья в любом возрасте, но особенно важно для пожилых людей. Придерживайтесь рекомендованной Вам суточной калорийности питания. Сохраняйте соответствие калорийности потребляемой пищи количеству расходуемой при движении энергии в течение дня. Соблюдайте рекомендации по потреблению белка*.

**Из белков животного происхождения предпочтение следует отдавать белкам в рыбе и молочных продуктах, а при выборе мяса отдавать предпочтение нежирным сортам (говядина, телятина, крольчатина, индейка, конина, курица). Растительные белки содержатся в зерновых, бобовых, сое. Из зерновых культур наиболее полезны гречневая и овсяная крупа.*

Не забывайте о сохранении баланса питательных веществ (белков — 15%, жиров — 30%, углеводов — 55% суточной калорийности), витаминов и минералов в ежедневном рационе.

Следуйте режиму питания. Принимайте пищу не реже 4—5 раз в день в одно и то же время, не переедая перед сном. Интервал между ужином и сном – не менее 3,5 часов.

Не забывайте пить жидкость. С возрастом наш организм теряет способность ощущать жажду, что ведет к снижению употребления жидкости и развитию обезвоживания. Нормой потребления жидкости для женщин является не менее 1,6 л ежедневно, для мужчин - не менее 2,0 л. При наличии хронической сердечной недостаточности не рекомендуется употреблять более 2 л жидкости в сутки.

Особые указания:

При недостаточности питания: недостаточное питание значительно ухудшает качество жизни пожилого человека, снижая уровень физической активности и замедляя скорость восстановления после перенесенных болезней. Описано большое количество причин недостаточного питания в пожилом возрасте. Так, у четверти людей старше 65 лет теряется способность чувствовать один из четырех вкусов (сладкий, горький, соленый, кислый). Снижение чувствительности к запахам и вкусу пищи приводит к снижению аппетита.

Основные факторы, ухудшающие питание в пожилом возрасте

- Одиночество (особенно для тех, кто ранее жил в семье и не готовил самостоятельно пищу).
- Неумение готовить самостоятельно пищу, покупать продукты (как правило, среди мужчин)
- Ухудшение памяти
- Физические ограничения (человек не может выходить в магазин, готовить или принимать пищу).
- Заболевания ротовой полости, желудочно-кишечного тракта.
- Дискомфорт или боль во время или после еды, изменение аппетита.
- Отсутствие вкуса еды.
- Принимаемые лекарственные препараты могут иметь побочные проявления в виде тошноты, снижения аппетита или нарушения всасывания некоторых витаминов или минеральных веществ.

- Экономические причины (недостаточно денег или еда не является приоритетом).
- Зависимость от опекунов или других членов семьи (общества), осуществляющих закупку продуктов и приготовление пищи, не удовлетворяющей человека по вкусу
- Депрессия, снижение настроения, отсутствие желаний, потеря интереса к жизни, общению.

Основные принципы питания в пожилом возрасте

ВАЖНО!

- Готовьте пищу с учетом вкуса и желания пожилого человека.
- Во время еды создавайте благоприятную доброжелательную атмосферу.

Примите к сведению:

- При стабильном нормальном весе и хорошем самочувствии вы можете продолжить питаться в привычном для вас режиме, сохраняя прежний объем и состав пищи.
- При сопутствующем длительно протекающем заболевании может развиваться дефицит питания. В таких случаях необходимо увеличить количество пищи, изменить ее качественный состав. При отсутствии достаточного питания возникает опасность прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Как заподозрить развитие недостаточности питания?

Для того, чтобы заподозрить развитие недостаточности питания Вам необходимо контролировать свой вес. Взвешиваться необходимо утром, натощак после посещения туалета. Желательно взвешиваться не реже, чем 1 раз в 3 месяца. Если Ваша масса тела снизилась на 5% и более за 6 месяцев или на 10% за период более 6 месяцев (например, для человека весом 70 кг потеря $> 3,5$ кг за 6 мес. или > 7 кг за > 6 мес)- это может быть признаком развития недостаточности питания и требует выяснения причин – сообщите об этом обязательно своему лечащему врачу.

Сведения по основному составу пищи и рекомендации по приготовлению блюд - выше.

ПОВОДЫ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ВРАЧА

- Если у вас стали возникать трудности при глотании, частое першение в горле при приеме пищи, обратитесь к врачу, чтобы не пропустить серьезного заболевания.
- Если имеются кариозные зубы, патология десен, проблемы с зубными протезами, обязательно проконсультируйтесь у стоматолога.
- Если вас стали беспокоить запоры, несмотря на правильное питание (употребление клетчатки, достаточного количества жидкости) и умеренную физическую активность, обратитесь к врачу — возможно, вам необходимо пройти эндоскопическое обследование толстого кишечника.
- Если вы потеряли более 5 кг за последние 6 мес или заметили, что привычная одежда стала слишком велика, обратитесь к гериатру для определения причины похудения.

Непреднамеренное снижение веса в пожилом возрасте может быть опасным симптомом!

- Если у вас появились признаки депрессии, отсутствие желаний, потеря интереса к жизни, обратитесь к психотерапевту или врачу-гериатру.

Особенности питания пациентов с выраженной сухостью полости рта

- Пересмотр и исключение лекарств, усугубляющих явления сухости полости рта.
- Обеспечение адекватного потребления жидкости, в напитки можно добавлять лед.
- Полоскание рта два раза в день растворами, содержащими хлоргексидин, применение гигиенических пенки и гелей — заменителей слюны. Заменители слюны использовать перед приемом пищи и на ночь.
- Использование жевательной резинки без сахара, диабетических леденцов вместо обычных сладких.
- Пить во время еды.
- Отказаться от приема сухой твердой, рассыпчатой пищи (печенье, сухари и т. п.). Пища должна быть мягкой (супы, запеканки).
- Есть фрукты с большим количеством жидкости (дыня, арбуз, грейпфрут и т. п.).
- Подавать к блюдам заправки и соусы.
- Дышать преимущественно носом.
- Отказ от алкоголя, кофеина и содержащих кофеин продуктов.

- Профилактика кариеса (гигиена полости рта, использование на ночь геля с фторидом или жидкостей для полоскания рта, регулярное посещение стоматолога).
- Смазывание губ гигиенической помадой или вазелином.
- Использование дома увлажнителей воздуха.

Особенности кормления при нарушении глотания

- Следует принимать пищу в положении сидя, слегка наклонив голову вперед, если получается, в момент глотка задерживать дыхание и наклонять подбородок вниз. Сохранять такое положение тела нужно в течение 45—60 минут после еды. Если имеется слабость разгибателей мышц шеи (голова свисает вперед) и слабость в руках, ни в коем случае не стоит сильно наклонять голову к руке с вилкой. Голова должна быть лишь слегка наклонена вперед, а при выраженной слабости — зафиксирована при помощи полужесткого или жесткого головодержателя.
- Чтобы поднести пищу ко рту, можно пользоваться вилками и ложками с длинными изогнутыми ручками или помощью других людей (сиделки или близких, которые осуществляют уход).
- Есть медленно, тщательно пережевывая пищу.
- Не разговаривать во время еды. Начинать говорить только после проглатывания всей пищи, которая находилась в ротовой полости.
- Есть часто (6—7 раз в день) малыми порциями. Размер одной порции для глотания — не более 1/2 чайной ложки.
- Чередовать прием твердой пищи с маленьким глотком воды.
- Если при глотании жидкости у больного возникает першение в горле, нужно ввести в рацион более густые по консистенции жидкости (кисели, нектары, просто воду, йогурты).

Нужной густоты можно добиться, добавляя в напитки загустители — желатин, порошки для детского питания.

- Пища должна быть однородной, пюреобразной консистенции. Не следует употреблять в пищу продукты, содержащие жидкие и твердые части

(непюреобразные супы, виноград, апельсины и т. д.), а также липкие и рассыпчатые продукты (мед, сгущенное молоко, изделия из песочного теста).

- Использовать кремообразные сиппинговые смеси.
- Необходимо концентрироваться на глотании, не отвлекаясь на радио и телевизор.
- Тщательно очищать рот после еды.
- Пища должна аппетитно выглядеть, иметь интенсивный аромат. При приготовлении блюд рекомендуется использовать специи и лимонную кислоту, они способствуют улучшению глотательного рефлекса.

Мы вместе рассмотрели несколько полезных и несложных для выполнения рекомендаций.

Соблюдая их, можно избежать проблем, связанных с дефицитом питания, оставаться здоровым и счастливым.

При дислипидемии/ожирении: Избегайте употребления копченой продукции и мясоколбасных изделий. Готовить пищу лучше без добавления жира — полезнее варить, тушить, запекать или готовить на пару. Удаляйте видимый жир с мяса перед приготовлением. Старайтесь употреблять овощи в натуральном виде. Добавление в салаты сметаны, майонеза, масляных заправок сильно увеличивает калорийность. Когда хочется перекусить, избегайте таких высококалорийных, богатых жирами продуктов, как чипсы, орехи. Лучше перекусить фруктами или овощами. Изучайте информацию на упаковке продукта. Вы сможете выбрать пищу с пониженным содержанием жира (н: йогурт, творог, сыр).

При сахарном диабете: Избегайте употребления так называемых «простых» углеводов следует ограничить (сахар, сладости — конфеты, торты, пирожные)

При гиперурикемии: Избегайте в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения (красного мяса и морепродукты), субпродукты (пуриновые основания при варке мяса, птицы или рыбы переходят в бульон, поэтому не желательно употреблять в пищу бульоны чаще, чем 1-2 раза в неделю. Рекомендовано варить супы на вторичном бульоне (мясо варится после закипания 2-3 минуты, затем бульон сливается, заливается новая вода и на ней уже варится

суп), алкоголь, особенно пиво (независимо от содержания алкоголя) и крепкие спиртные напитки (особенно ликеры), фруктозы и напитков с содержанием сахара
При гипертонической болезни: употребление поваренной соли свести к минимуму

Сохранение баланса витаминов и минеральных веществ:

- Наиболее богаты витамином С — цитрусовые, шпинат, сладкий перец, черная смородина, лук, квашеная капуста.
- Витамин Е можно получить из растительных масел, льняного семени, злаков, молока, сои.
- Источник витаминов группы В — кисломолочные продукты, соя, зеленые листовые овощи, зеленый лук, проросшая пшеница, шпинат, орехи, а фолиевой кислоты — листья зеленых растений.
- Витамин Д синтезируется в организме под действием ультрафиолетовых лучей солнечного света, поэтому ежедневные прогулки на свежем воздухе в светлое время суток помогут предотвратить развитие его дефицита. Но с возрастом способность синтеза витамин Д в коже снижается, необходимо принимать его дополнительно (см. выше).
- Кальций содержится в молочных продуктах, рыбе, зеленых овощах, орехах, кунжуте, маке.
- Основные источники магния — злаковые и бобовые продукты, цинка — рыба, яйца, сыр, отруби, дрожжи.
- Железом богаты злаковые и бобовые продукты, грибы, сухофрукты, яблоки, орехи, печень, яичный желток, говядина, свинина, баранина, черная икра.

Фрукты и овощи

Ежедневно рекомендовано употреблять 2—3 порции фруктов и 3—4 порции овощей. Одна порция фруктов — это один крупный фрукт (яблоко, груша, апельсин) или 3—4 мелких (слива, мандарин, клубника). Одна порция овощей — это 1/2 стакана измельченных приготовленных овощей или один стакан измельченных свежих овощей

Примерный рацион питания на 1 день:

<i>Завтрак</i>	<i>Второй завтрак</i>	<i>Обед</i>	<i>Ужин</i>	<i>2-й ужин</i>
<i>Овсяная молочная каша, творожные сырники, чай</i>	<i>Чай, ломтик ржаного хлеба с сыром</i>	<i>Овощной салат с зеленью, суп с зеленым горошком, рыбная котлета с пюре, шиповниковый компот</i>	<i>Отварные овощи с котлетой из телятины,</i>	<i>Крупное яблоко Йогурт</i>

Рекомендации по приему лекарственных препаратов:

Старайтесь придерживаться следующих рекомендаций:

- Принимайте лекарства только по назначению врача, а не по совету соседей или средств массовой информации (даже, если это передача о здоровье). Только лечащий врач обладает полной информацией о Вашем здоровье, которая поможет подобрать эффективное и безопасное лечение
- Не рассчитывайте на «пилюлю от всех болезней». Некоторые проблемы со здоровьем проходят без лечения или решаются с помощью других методов лечения без применения лекарств.

Обсудите со своим лечащим врачом, как Вам лучше бороться с проблемами со здоровьем, и рассмотрите все варианты лечения

- Информировать врача обо всех препаратах, которые Вы принимаете, включая безрецептурные препараты, пищевые добавки и растительные лекарственные препараты
- Информировать врача обо всех случаях аллергии или нежелательных реакций на лекарственные препараты, которые отмечались у Вас в прошлом.
- Сообщайте врачу обо всех проблемах, которые возникли после приема нового для Вас лекарства
- Если Вы находились на стационарном лечении, предшествующее лечение могло быть изменено. Надо знать, какие препараты следует принимать после выписки. Эту информацию Вы получите у своего лечащего врача

- Не прекращайте прием назначенных Вам лекарств без предварительного обсуждения с лечащим врачом. Перед началом приема безрецептурного препарата, добавки или растительного лекарственного средства проконсультируйтесь со своим лечащим врачом или фармацевтом, чтобы быть уверенным в безопасности препарата или средства

- Каждый человек должен знать о каждом принимаемом лекарственном препарате (уточните эту информацию у врача, при необходимости – запишите):

- Название

- По какому поводу Вы его принимаете

- Как принимать препарат (доза, время, кратность и длительность приема, влияние приема пищи)

- Каковы наиболее частые и наиболее серьезные побочные эффекты препарата

- Что следует делать, если возникнут проблемы, связанные с приемом препарата

- Что следует делать, если пропущен очередной прием

Будьте активны и интеллектуально, и физически! Помните, что общение с близкими людьми и друзьями является важным условием для поддержания активного долголетия!

Рекомендации для профилактики нарушений сна

1. Соблюдайте режим сна. Ложитесь спать и просыпайтесь в одно и то же время. Часы сна и бодрствования должны быть постоянным, включая в выходные! Так Ваш организм будет самостоятельно расслабляться по вечерам и позволять Вам погружаться в спокойный сон. Для соблюдения режима Вам помогут приложения для контроля сна.

2. Создайте спокойную обстановку. Используйте генератор белого шума или приложения на смартфоне, которые создают благоприятный звуковой фон и заглушают посторонние, мешающие звуки. **Некоторые люди пользуются**

простыми берушами и находят их очень эффективными для создания тишины.

3. Спите в прохладной темной комнате. Идеальная температура для засыпания – около 17°C. Поддержание такой температуры в течение ночи поможет Вам хорошо выспаться. Важно спать в темноте, поэтому пользуйтесь маской для сна или шторами, не пропускающими свет.

4. Проводите дни на свету. Естественное освещение в дневное время так же важно для качества сна, как и затемнение спальни ночью. Это играет ключевую роль в установлении здорового цикла сна-бодрствования.

5. Помните, спальня – для сна. Спальня – это место для сна. **Ваша кровать должна быть предназначена исключительно для сна и любви.** Вам нужна уютная обстановка, не связанная с какими-либо другими действиями, такими как разговоры по телефону или чтение новостей.

6. Перед сном не смотрите телевизор и не пользуйтесь смартфоном. Многие люди ставят в спальне телевизор, однако надо помнить, что яркие экраны мешают нам заснуть. В целом, если человек пользуется гаджетами (смартфонами, планшетами, электронными книгами или компьютером) в течение одного часа перед сном, то в его мозг поступают противоречивые сигналы. Синий свет, который эти устройства излучают, заставляет наш мозг думать, что сейчас день. **Если Вам крайне необходимо заглянуть в телефон или в планшет в постели, то обязательно используйте ночной режим смартфона.**

7. Избегайте короткого дневного сна. Короткий сон днем может быть полезным для повышения работоспособности, но он также может стать помехой ночному сну. **Если Вам необходимо немного вздремнуть в течение дня, ограничьтесь 20 минутами и не спите после 16:00.**

8. Следите за тем, что Вы едите и пьете перед сном. Небольшой питательный перекус перед сном может помочь Вам справиться с голодом. Однако **обильная трапеза может вызвать тяжесть в животе, которая будет нарушать Ваш сон.** Избегайте приема пищи позже чем за **2 – 3 часа до сна.** Некоторые продукты, такие как, молоко, рис, бананы, йогурт, овес, орехи и вишня, помогают заснуть. Другие, такие как напитки с кофеином, алкоголь, марихуана и никотин, обладают возбуждающим воздействием, и их следует избегать в течение 4-6 часов перед сном. Кроме того, не пейте много жидкости перед сном, чтобы Ваш мочевой пузырь не будил Вас среди ночи.

9. Занимайтесь спортом. Вы значительно улучшите свой сон, если будете заниматься спортом в течение дня. **Лучшее время для занятий – с 17 до 20 часов.** **Оптимальная частота – 3 – 4 раза в неделю, продолжительность – 30 – 60 минут.** Следует, однако, прекратить занятия минимум за **90 минут до сна**, так как подобная активность может привести организм в возбужденное состояние, и Вам будет трудно заснуть.

10. Не решайте проблемы в момент засыпания. Попробуйте решить все накопившиеся проблемы до отхода ко сну или отложить их решение на завтра. **Можно даже установить специальное «время беспокойства» за 1 – 2 часа до сна, когда вы будете думать о проблемах.** Но после этого постарайтесь забыть о них.

Рекомендации по управлению эмоциональным состоянием:

Для того, чтобы снизить уровень стресса, рекомендуется:

1. Физическая активность (описаны выше), 2. Питание (описаны выше) , 3. Социальные связи

- Поддержка семьи и друзей: общение с близкими помогает чувствовать себя нужным и любимым.

- Социальные мероприятия: участие в клубах по интересам или командных проектах способствует ощущению принадлежности к сообществу

4. Управление эмоциями

- Позитивное мышление: старайтесь фокусироваться на положительных моментах жизни и избегать негативных мыслей.
- Техники релаксации: практика медитации, глубокого дыхания или прогрессивной мышечной релаксации помогает уменьшить стресс. Научиться той или иной технике можно обратившись к онлайн-урокам и интернет-ресурсам. Положительный эффект таких практик могут усилить успокаивающая музыка, спокойные прогулки в парке, ароматерапия. Если же это не приносит результатов, стоит задуматься о консультации психотерапевта или обратиться в группу поддержки.
- Психологическая помощь: при необходимости не стесняйтесь обращаться к психологу или консультанту.

5. Режим дня

- Стабильный режим сна: ложитесь спать и просыпайтесь в одно и то же время каждый день.
- Чередование активности и отдыха: включайте в свой день как активные занятия, так и время для отдыха.
- Создание ритуалов: простые ежедневные ритуалы, такие как чтение перед сном, помогают создать ощущение стабильности.

6. Не терпите боль. Обратитесь к врачу при наличии боли (особенно при сохранении боли более 3-х месяцев).

7. Старайтесь изучать новое (изучение иностранных языков, профессиональная переподготовка, освоение новых навыков, профессий, онлайн-курсы или иное на ваше усмотрение). Вы можете записаться сами или попросить записать вас ваших родственников или друзей, а также скачать специальные приложения для обучения. Разгадывайте кроссворды.

Рекомендации по профилактике падений: Безопасный быт.

Наведите дома порядок: уберите с пола предметы, о которые можно споткнуться (провода, шнуры и т.д.), следите, чтобы ничто не загромождало проход, где это возможно, рекомендуется устранить пороги. Мебель (кровати, кресла), унитаз должна быть удобной высоты и устойчивы. Уберите ковры или закрепите их края скотчем. Используйте нескользкие коврики в ванной. Установите поручни, особенно в санузле. Освещение должно быть достаточным и легко включаться, не вставая с кровати. Если Вы стааете ночью в туалет, оставляйте на ночь ночник для освещения пути. Не закрывайтесь в ванной или в туалете. Заведите привычку всегда носить мобильный телефон с собой, чтобы можно было позвонить, если Вы вдруг упадете и не сможете встать. Запрограммируйте кнопки быстрого дозвона на телефоны близких людей, социального работника, службы спасения или «скорой помощи». Установите хотя бы один телефонный аппарат таким образом, чтобы Вы могли дотянуться до него, не поднимаясь с пола.