

Заявка на продолжение выполнения научно-исследовательской работы в рамках государственного задания (начатой в 2016-2017 гг.)

Тема научного исследования

Оптимизация диагностики, профилактики, лечения возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов у лиц пожилого возраста

Актуальность исследования (10-15 строк)

В настоящее время наблюдается рост популяции пожилых людей. Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), преимущественно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД2), остеопороз (ОП), и гериатрические синдромы (саркопения, когнитивные нарушения, падения, депрессия, снижение мобильности, мальнутриция и др.), старческая астения, или хрупкость, определяют состояние здоровья пожилого человека и продолжительность его жизни. Распространенность этих заболеваний среди людей пожилого и старческого возраста мало изучена. Анализ структуры и распространенности ХНИЗ и гериатрических синдромов позволит оптимизировать ведение пациентов старшей возрастной группы. Актуальным является также поиск маркеров старения, изучение роли эндокринных и метаболических нарушений в развитии сосудистого и костного старения в их взаимосвязи с биологией теломер. На основе новых данных возможно создание наиболее эффективных программ первичной и вторичной профилактики основных гериатрических синдромов и ХНИЗ. Результатом исследования станет разработка клинических рекомендаций и соответствующих нормативных документов по гериатрии

Научная платформа

Профилактическая среда

Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель исследования – О.Н. Ткачева, директор, д.м.н., профессор.

Ключевые слова¹

Гериатрия, хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), старческая астения, когнитивные расстройства, профилактика, эпидемиология, старение, теломеры

Цель проекта

изучить распространенность возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов у лиц пожилого возраста и разработать оптимальные методы диагностики, профилактики и лечения.

Задачи проекта

1. Изучить распространенность ФР ХНИЗ, самих ХНИЗ среди людей 60 лет и старше, проживающих в г. Москва
2. Изучить распространенность гериатрических синдромов, их ФР среди людей 60 лет и старше, проживающих в г. Москва
3. Изучить распространенность старческой астении среди людей 60 лет и старше

¹ Ключевые слова (4-8 слов) выражают основное смысловое содержание научного проекта. Должны отражать научную дисциплину, тему, цель, объект исследования.

4. Определить структуру ХНИЗ, основных возраст-ассоциированных заболеваний и состояний, гериатрических синдромов в группе лиц 60 лет и старше, проживающих в г. Москва
5. Изучить возрастные и гендерные особенности взаимосвязи ХНИЗ и гериатрических синдромов
6. Изучить распространенность преходящих когнитивных нарушений у пожилых пациентов при стационарном лечении
7. Оценить взаимосвязь преходящих когнитивных нарушений у пожилых пациентов при стационарном лечении с исходными показателями их здоровья, включая основные гериатрические синдромы, и исходами заболевания, функциональной независимостью и длительностью госпитализации
8. Разработать и апробировать скрининговую шкалу для выявления пациентов со старческой астенией для последующего гериатрического консультирования
9. Оценить потребность пациентов 60 лет и старше в медицинской помощи, включая специализированной гериатрической, а также в медицинском и социальном уходе
10. Определить оптимальный набор показателей здоровья пожилых людей, включая данные по функциональной активности, для длительного наблюдения
11. Изучить на основе телефонного анкетирования 3-хлетнюю динамику заболеваемости, функциональной зависимости и смертности в группе исходно обследованных пожилых пациентов
12. Определить прогностическую значимость показателей здоровья пожилых людей с акцентом на данные гериатрических синдромов
13. Определить и разработать стратегию профилактики и лечения ХНИЗ и старческой астении у лиц пожилого и старческого возраста
14. Разработать алгоритмы ведения пациентов пожилого и старческого возраста с наиболее распространенными гериатрическими синдромами (высоким риском падения, переломов, когнитивными и психоэмоциональными нарушениями, высоким риском сердечно-сосудистых событий, сахарным диабетом и др.)
15. Оценить распространённость когнитивных нарушений и их структуру у лиц 65 лет и старше
16. Оценить степени выраженности когнитивных расстройств
17. Изучить наличие и характер взаимосвязи когнитивных расстройств у пациентов 65 лет и старше с другими гериатрическими синдромами и возраст-ассоциированными заболеваниями
18. Разработать программу мероприятий по раннему выявлению и организации медицинской помощи пожилым пациентам с когнитивными расстройствами на додементном этапе их развития
19. Исследовать роль длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы в развитии возрастных изменений структурно-функциональных параметров сердца и сосудистой стенки артерий. Оценить связь возрастных изменений параметров структуры и функций сердца, сосудистой стенки артерий с нарушением углеводного обмена.
20. Изучить связь хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, активности РААС, нарушения функции почек с возрастными изменениями структурно-функциональных параметров сердца и сосудистой стенки артерий.
21. Определить характер и наличие связи вариабельности ритма сердца, его возрастных изменений с нарушением углеводного обмена, хроническим воспалением, длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы.
22. Оценить роль возрастных изменений структуры и функций сердца, артерий, а также показателей клеточного старения, метаболических параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года наблюдения.
23. Изучить взаимосвязь параметров кальций-фосфорного и костного обмена, плотности костной ткани и маркеров репликативного клеточного и сосудистого старения у пожилых лиц

24. Изучить взаимосвязь состояния углеводного и липидного обмена и маркеров репликативного клеточного и сосудистого старения у пожилых лиц с различной чувствительностью к инсулину
25. Изучить влияние метформина в сравнении с вилдаглиптином на параметры клеточного репликативного и сосудистого старения у лиц пожилого возраста с различной чувствительностью к инсулину
26. Изучить взаимосвязь дефицита витамина Д и его коррекции с маркерами репликативного клеточного, сосудистого и костного старения у лиц пожилого и старческого возраста
27. Провести комплексную оценку взаимосвязи генетических аспектов клеточного старения, длины теломер, активности теломеразы, маркеров риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, курения, ожирения), вялотекущего воспаления, эндотелиальной дисфункции, а также состава микробиоты кишечника с использованием алгоритмов машинного обучения.

Достигнутые результаты проекта

Проведен анализ литературы. Разработан протокол исследования, проведена его этическая экспертиза. Методически отработано содержание и разработана карта комплексной гериатрической оценки. Валидизирована скрининговая шкала для выявления синдрома старческой астении. Скринировано 1220 человек. Проведен промежуточный анализ результатов обследования 356 лиц. Впервые в России получены данные о высокой распространенности синдрома старческой астении - 8,9%, умеренных когнитивных нарушений (35%) и деменции (8%). Выявлена ассоциация инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена с репликативным клеточным и сосудистым старением. Степень внедрения: результаты используются при проведении НИР.

Ожидаемые результаты проекта²

Впервые наиболее широко и полно будут изучены данные по распространенности, структуре ФР ХНИЗ, самих ХНИЗ и гериатрических синдромов и их взаимосвязи у лиц 60 лет и старше

- Будут разработаны и валидированы на российской популяции пожилых пациентов скрининговые шкалы для диагностики старческой астении на основе результатов комплексной гериатрической оценки, инструментальных и лабораторных данных
- Будет определен оптимальный спектр показателей здоровья пожилых пациентов для длительного наблюдения
- Будет разработана программа по раннему выявлению когнитивных расстройств у пожилых пациентов и оказанию им медицинской помощи

Будет проведен комплексный анализ взаимосвязи возраст-ассоциированных показателей состояния организма человека. Результаты работы помогут смоделировать сложные нелинейные зависимости с учетом большого количества возраст-ассоциированных показателей.

- На основе вновь выявленных механизмов клеточного, сосудистого и костного старения при различных эндокринных и метаболических нарушениях будут предложены новые потенциальные мишени, воздействие на которые, позволит снизить скорость развития возраст-ассоциированных изменений сосудов и костной ткани и осложнений сахарного диабета, остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста.
- Будут разработаны персонализированные подходы к профилактике возраст-ассоциированных заболеваний на основе индивидуальной оценки параметров метаболизма в сочетании с генетическими маркерами биологического возраста

² В том числе, ожидаемые изобретения, патенты, и т.д.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

По результатам исследования, данных о распространенности ФР ХНИЗ, самих ХНИЗ и гериатрических синдромов и их структуры у лиц пожилого возраста будет определена стратегия и разработаны программы по первичной и вторичной профилактики ХНИЗ и старческой астении у пожилых, предварительно определены необходимые ресурсы здравоохранения для обеспечения медицинской помощью лиц старшей возрастной группы, возможные варианты оптимизации лечения пожилых людей.

Будет разработана система отбора пациентов для гериатрического консультирования и проведения комплексной гериатрической оценки для повышения эффективности гериатрической помощи населению и уменьшения в целом общих затрат здравоохранения за счет фокусирования средств в группе лиц с ФР ХНИЗ, самими ХНИЗ и потенциально способных улучшить свои показатели здоровья и качества жизни.

Будет отработан алгоритм оказания гериатрической помощи и апробированы основные положения Порядка оказания медицинской помощи по профилю "гериатрия". Внедрение данной системы позволит повысить качество оказания медицинской помощи пожилым, обеспечит единый стандарт ее оказания, соответствующий современным требованиям и уровню научных достижений в гериатрии.

Персонализация подходов первичной и вторичной профилактики, основанная на определении маркеров репликативного клеточного, сосудистого и костного старения позволит снизить заболеваемость и количество осложнений СД2, ОП и дефицита витамина Д2 среди лиц пожилого и старческого возраста.

Описание научного исследования³

В России отмечается старение населения. За последнее десятилетие средняя продолжительность жизни выросла на 4 года и достигла показателя 70,8 года. К 2018 году ожидаемая продолжительность жизни должна составить не менее 74 лет, а к 2020 году — 75,7 года (у мужчин — 71,2 года, у женщин — 80 лет). Структура заболеваемости и смертности лиц старшей возрастной группы имеет существенные отличия, однако хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), преимущественно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а также их факторы риска (курение, низкий уровень физической активности, избыточный вес, артериальная гипертензия и др.) преобладают и в этой группе населения [Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия профилактика 2011; 10 (6); Прил. 2: 57].

Заболевания сердечно-сосудистой системы во всех странах являются основной причиной смерти. В России стандартизованные показатели смертности населения в целом от ССЗ в 3 раза превосходят показатели в странах Евросоюза [ВОЗ, 2012], а группе лиц в возрасте 65 лет и старше - в 5 раз и более (для ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни). Структура смертности пожилых людей в России отличается также увеличением в 1,7 раза доли смертей от внешних причин, несчастных случаев. Медицинские аспекты этой проблемы заключаются в недооценке клинической значимости проявлений старческой астении, а именно таких гериатрических синдромов, как деменции, депрессии, остеопороза, саркопении, повышенного риска падений, сенсорных дефицитов.

Старческая астения (хрупкость) представляет собой ассоциированный с возрастом клинический синдром, характеризующийся уязвимостью к воздействию стрессовых факторов и повышенным риском развития институализации, инвалидизации и смерти.

Патогенетические аспекты целого ряда заболеваний, связанных с возрастом (атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, деменция), изучаются давно, в то время как причины ряда гериатрических синдромов и в целом старческой астении стали исследовать совсем недавно. Последние исследования, касающиеся здоровья пожилых

³ Описывается актуальность научного исследования по проекту и его адекватность современному состоянию мировой медицинской науки; полученные результаты, возможность получения новых, прорывных научных (научно-технических) результатов, соответствующих мировому уровню, и их востребованность в масштабах мировой медицинской науки; обоснование необходимости продолжения научного исследования.

людей, все больше свидетельствуют о роли состояния скелетной мускулатуры, ее массы и силы для оценки прогноза общей заболеваемости и смертности. Саркопения приводит к ухудшению функциональных возможностей быстрых мышечных волокон, отвечающих за сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести, что в свою очередь увеличивает риск самопроизвольных падений: у пожилых людей через каждые 10 лет частота падений увеличивается на 10%. Падения становятся причиной серьезных повреждений и переломов в 10–15% случаев. Около 5,3% всех госпитализаций и 90% переломов проксимального отдела бедра обусловлены падениями с высоты собственного роста [Cruz-Jentoft AJ, et al. *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):748-59 (impact factor 3,64)]. Среди факторов риска внепозвоночных переломов падения более значимы, чем снижение минеральной плотности костной ткани. В исследовании на репрезентативной выборке пожилых людей в возрасте 80–85 лет в ходе 7-летнего наблюдения установлено, что риск смерти от всех причин у лиц с саркопенией составил 2,32 по сравнению с лицами без саркопении ($p < 0,05$) [Landi F., et al. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2012. Vol. 13 (2). P. 121–126 (impact factor 5,3)].

Различные проявления когнитивных нарушений у пожилых пациентов относятся к ведущим гериатрическим проблемам и во многом определяют их качество жизни, заболеваемость и смертность. В случае госпитализации пожилого пациента нередко когнитивные функции нарушаются остро и развивается делирий. Делирий – это сложный психоневрологический синдром характеризующийся острым началом нарушения сознания и волнообразными изменениями в когнитивном статусе, внимании и восприятии. Делирий особенно часто встречается у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, у которых имеются фоновые нарушения мышления. Несмотря на высокую частоту и тяжелые последствия, данное состояние часто не диагностируется. Исследования показали, что этот синдром бывает у 11-42% больных терапевтического профиля и осложняет 24-89% случаев госпитализации пожилых пациентов с деменцией [Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2006;35(4):350-64]. Частота делирия среди госпитализированных пожилых пациентов в России в целом и в г.Москве в частности мало известна. В одной из немногих опубликованных работ представлены данные о 164 пациентах терапевтического и травматологического отделений г.Москвы, 65 лет и старше (средний возраст 79 лет), у которых делирий был обнаружен психиатром у 46 (28%), при чем "недодиагностика" делирия врачами отделения составляла 29%, а "передиагностика" – 22%. [Merkin A, Borisov I, Shushkevitch A, Dinov E, Brandt Y, Cheremushkin E, et al. Difficulties in diagnosing delirium in elderly patients in a general hospital. *Asian J Psychiatr*. 2014;9:85-6.]

Поскольку по-прежнему нет ясных доказательств эффективности медикаментозного лечения делирия у госпитализированных пациентов, основные усилия должны быть направлены на предотвращение делирия. В недавнем систематическом обзоре было найдено, что мультикомпонентное вмешательство снижает частоту делирия на 27% [Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing*. 2015;44(2):196-204.]. Очевидно, что разработка и внедрение в клиническую гериатрическую практику протоколов по диагностике и ведению делирия позволит снизить последствия данного состояния, уменьшить риск развития осложнений и летальности, предотвратить стойкие нарушения мышления и функциональную несостоятельность пожилых пациентов.

Повышенные показатели смертности пожилого населения в России от ХНИЗ и дефицит знаний о распространенности старческой астении делают очевидным задачу по изучению эпидемиологических данных о ХНИЗ и их возрастных особенностей и связи с процессами старения и его разнообразными проявлениями, т.е. гериатрическими синдромами.

В последние десятилетия, с увеличением продолжительности жизни населения, резко увеличилось количество пожилых людей, а также доля пациентов с деменцией и додементными когнитивными нарушениями. К додементным когнитивным расстройствам относятся легкие (ЛКР) и умеренные когнитивные расстройства (УКР).

Термином ЛКР и УКР определяется состояние нарушения когнитивных функций, которое не приводит к нарушению функциональных возможностей пациента. Однако, до 15% пациентов с УКР в течение года переходят в деменцию, а в течение 5 лет у 70% развивается деменция. Данное обстоятельство повышает интерес к ранней диагностике УКР с целью предупреждения развития деменции.

К когнитивным расстройствам могут приводить как нейродегенеративный процесс, так и сосудистое повреждение головного мозга, а также их сочетание. Воздействуя на сердечно-сосудистые факторы риска на этапе додементных когнитивных расстройств возможно уменьшить процент сосудистой деменции.

Увеличение продолжительности жизни не означает увеличение продолжительности активного долголетия. Одной из главных проблем современного мира, помимо старения населения, можно считать увеличение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), остеопороз (ОП). Известно, что и СД 2, и ОП сами по себе способствуют усилению изменений морфофункционального состояния сосудистой стенки, что обусловлено развитием метаболически-ассоциированной эндотелиальной дисфункцией, утолщением стенки артерий за счет усиления окислительного стресса, хронического воспаления, накопления конечных продуктов гликирования (КПГ). Кальцинирование сосудистой стенки является важнейшим аспектом ее возрастных изменений. В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название кальцификационного парадокса. Многочисленными авторами подтверждена ассоциация между остеопорозом и сосудистой кальцификацией в общей популяции [Hofbauer L., Shoppert M. (2001)]. Важность физиологических уровней витамина D выходит далеко за рамки костного метаболизма. Все больше появляется доказательств его потенциальной роли в профилактике различных хронических неинфекционных заболеваний - от онкологии до сердечно-сосудистых, аутоиммунных и метаболических расстройств. Показана роль витамина D не только в регуляции уровня кальция, но и в нивелировании хронического системного воспаления, улучшения инсулиночувствительности тканей к инсулину, снижению риска развития СД 2 типа, ожирения, также аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы и некоторых кардиометаболических факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменения, наблюдаемые в сердце, накопление коллагена в соединительной ткани, повышение артериального давления, повышение содержания в крови мозгового натрийуретического пептида – все это возраст-опосредованные изменения. На сегодняшний день выделяют новых участников процесса старения организма – это бактерии, населяющие его. Микробиом, в частности микробиота кишечника, тесно взаимосвязан с процессами воспаления в организме, помимо того, число генов метагенома кишечника во много раз превышает число генов человека, что говорит о его огромном потенциале. Все эти маркеры могут применяться для определения биологического возраста, однако использование маркеров по отдельности слабо отражает гетерохронность, гетеротопность и гетерокатефтенность старения конкретного человека. Одним из ранее использовавшихся подходов к оценке биологического возраста является использование функциональных тестов и их интеграция в математические модели множественной регрессии (в России это разработки В.Н. Крутько и Л.Н. Белозеровой). Недостатком подхода является его слабая воспроизводимость, а также погрешности в оценке для более молодых (завышение биологического возраста) и пожилых людей (занижение биологического возраста). Необходимо использование современных методов компьютерного моделирования для отслеживания скорости старения организма.

Не вызывает сомнений, что чрезвычайно перспективной областью для исследования является поиск эффективной таргетной терапии основных хронических неинфекционных заболеваний, нацеленной не только на лечение непосредственно заболевания, но и на замедление процессов старения организма в целом. В поисках путей замедления старения ученые обратились к изучению возможности влияния на биологию теломер, в первую очередь на активность теломеразы (АТ). Можно предположить, что снижение ИР с

помощью терапии метформином, с одной стороны, и снижение гипергликемии с помощью терапии вилдаглиптином, с другой стороны, приводит к повышению АТ, тем самым предупреждает ускоренное укорочение теломер, в итоге - предупреждает старение.

Несколько исследований показали связь между уровнем витамина D и риском развития нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типах [T. Takiishi, C. Gysemans, R. Bouillon, and C. Mathieu, "Vitamin D and diabetes," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2010. 39 (2) 419–446]. Таким образом, современная медицина нуждается в новых концепциях, расширяющих наше понимание роли эндокринных и метаболических нарушений в изменении параметров репликативного клеточного старения и морфофункционального состояния сосудистой стенки. Поскольку СД 2, ОП и дефицит витамина D являются основными возраст-ассоциированными эндокринными заболеваниями, а дисгликемия, процессы костной резорбции и изменения уровня витамина D - важнейшими факторами в развитии изменений стенки артерий и биологии теломер, именно они представляет собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств.

Планируемое научное исследование состоит из 5-ти фрагментов, каждый из которых посвящен изучению различных механизмов старения, особенностям развития возраст-ассоциированных состояний и самой старческой астении у людей пожилого и старческого возраста, распространенности гериатрических синдромов, их структуре. Планируется включение в исследование 2000 пациентов пожилого и старческого возраста. Особое внимание будет уделено исследованию когнитивных нарушений на додементном этапе, а также острым преходящим когнитивным нарушениям у пациентов пожилого и старческого возраста при их госпитализации. Новые маркеры репликативного клеточного и сосудистого старения, комплекс различных показателей метаболических нарушений углеводного, липидного, кальций-фосфорного и костного обмена, ассоциированных с развитием сахарного диабета 2 типа, остеопороза, дефицита витамина D3, после подтверждения своей прогностической значимости, будут включены в алгоритмы диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

Возраст-ассоциированные маркеры представляют собой общий качественный и количественный индикатор функционального состояния человека. При поиске потенциальных биомаркеров возраста было установлено, что один показатель не может отражать картину состояния организма, его возраста, а оценка скорости старения должна быть комплексной, меняться с возрастом, позволять предвидеть ранние стадии возраст-зависимых заболеваний, быть доступными и минимально инвазивными. На основе новых биомаркеров с использованием современных методов компьютерного моделирования появится возможность отслеживать скорость старения организма, повысить эффективность профилактики возраст-зависимых нарушений.

Данные по распространенности заболеваемости у пожилых с акцентом на гериатрические синдромы позволит рассчитать потребности в медицинской и социальной помощи и консолидировать ресурсы здравоохранения в наиболее перспективных сферах для улучшения показателей здоровья пожилых, улучшения их качества жизни и сохранения независимости. Применение скрининговых шкал на старческую астению, преходящие когнитивные нарушения и проведение комплексной гериатрической оценки позволит улучшить раннюю диагностику старческой астении и ее наиболее тяжелых проявлений, своевременно организовывать превентивные мероприятия, что потенциально способно сократить заболеваемость, предотвратить преждевременную смертность, инвалидизацию, институализацию, повторные госпитализации и их продолжительность. Персонализация подходов первичной профилактики, основанная на определении биологического возраста, позволит снизить заболеваемость ХНИЗ среди лиц пожилого возраста, потенциально способна замедлить развитие старческой астении.

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

- Поперечное исследование о распространенности ФР ХНИЗ, самих ХНИЗ, гериатрических синдромов среди лиц 60 лет и старше путем анкетирования,

клинического, инструментального и лабораторного обследования, проведения функциональных проб и нейро-психологического тестирования

- Продольное исследование - 3-хлетнее наблюдение и повторное анкетирование, оценка смертности, заболеваемости, функционального состояния участников исследования
- Валидизация скрининговой шкалы для выявления пациентов со старческой астенией путем сопоставления результатов с данными КГО
- Неврологическое и детальное нейропсихологическое обследование пациентов с УКР
- Пациентам будут проведены следующие тесты: скрининговые шкалы (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА тест) и краткая шкала оценки психического статуса MMSE), тест 12 слов, тест слежения (ТМТ) часть А, тест рисования часов, клинический рейтинг деменции, гериатрическая шкала депрессии.
- Через 1,5-2 года планируется повторное обследование пациентов с недементными когнитивными нарушениями с проведением детального нейропсихологического тестирования с целью оценки изменений когнитивного статуса.
- Скрининг участников исследования, направленный на отбор людей без клинических проявлений ССЗ, тяжелых соматических заболеваний;
- Анкетирование участников исследования с оценкой факторов сердечно-сосудистого риска, объективное обследование;
- Определение длины теломер в лейкоцитах на геномной ДНК методом ПЦР в реальном времени.
- Определение теломеразной активности в выделенной моноцитарной фракции клеток крови на основании теломеразной полимеразной реакции.
- Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции: гомоцистеина, содержание конечных стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов), активность фактора Виллебранда;
- Определение маркера окислительного стресса - малонового диальдегида;
- Оценка выраженности хронического воспаления: определение фибриногена, вч СРБ;
- Определение конечных продуктов гликирования методом масс-спектрометрии.
- Проведение орального глюкозотолерантного теста с определением уровня глюкозы крови и иммунореактивного инсулина (2-х часовой), индекса НОМА.
- Оценка состояния РААС: определение уровней ренина, ангиотензина, альдостерона;
- Оценка функционального состояния почек: расчет скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии;
- Определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови;
- Трансторакальная эхокардиография с выполнением методики отслеживания пятнистых структур ультразвукового изображения миокарда, определением диастолической функции левого желудочка и анализом левожелудочково-артериального взаимодействия;
- Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с оценкой variability ритма сердца;
- Короткая запись ЭКГ с ортостатической пробой для оценки variability ритма сердца;
- Дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа, наличия и структуры атеросклеротических бляшек;
- Определение скорости распространения пульсовой волны, центрального АД, индекса аугментации прибором SphygmoCor с использованием метода аппланационной тонометрии;
- Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью пробы с реактивной гиперемией;

- Оценка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года наблюдений (клинические проявления атеросклероза – стенокардия, перемежающаяся хромота; атеротромботические события – мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда; операции ревазуляризации; смерть от сердечно-сосудистых причин; смерть от всех причин).
 - Оценка состояния углеводного обмена: определение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина у лиц с СД2;
 - Оценка вариабельности гликемии: проведение 3=7 суточного мониторинга глюкозы с помощью аппарата CGMS iPro;
 - Оценка состояния кальций-фосфорного обмена: определение уровней кальция, фосфора, паратгормона, витамина Д3;
 - Оценка состояния костного метаболизма: определение остеопротегерина, С-концевого телопептида коллагена I типа, остеокальцина;
 - Оценка плотности костной ткани: проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии;
 - Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с оценкой вариабельности ритма сердца;
 - Оценка выраженности хронического стресса: психологическое тестирование, исследование вегетативной нервной системы (анкетирование, вариабельность сердечного ритма, уровень нейромедиаторов: дофамина, серотонина, адреналина, норадреналина в плазме и эритроцитах, кортизола в плазме);
 - Определение состава микробиоты кишечника при помощи 16s РНК секвенирования;
 - При проведении анализа полученных данных клинико-лабораторных обследований будут применены различные методы математического и компьютерного моделирования, такие как регрессионные статистические модели (обобщенная линейная регрессия, нелинейные регрессии) и машинного обучения (random forest и multilayer perceptron), с целью выбора наиболее подходящей модели. С помощью полученных моделей будут вычленены наиболее значимые предикторы (биомаркеры). Биомаркеры, показавшие наибольшую значимость, и наиболее подходящая модель для их интерпретации в дальнейшем будут использованы для изучения скорости старения пациента и эффективности противозрастных терапий.
- Статистический анализ данных: результаты будут сопоставлены с помощью оценочных систем для повторяющихся измерений (Т-тест, repeated measures ANOVA и тест Wilcoxon-Mann-Whitney при отсутствии нормального распределения), качественные величины будут сравнены с помощью χ^2 или точного критерия Фишера. Для первичной и вторичной конечной точки будет выполнен анализ Kaplan-Meier для выявления среднего времени возникновения в двух группах. Разница между группами будет оценена с помощью лог-рангового критерия (log-rank test) и многофакторной логистической регрессии (Cox regression). Результаты будут представлены как отношение рисков (hazard ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторная логистическая регрессия (Cox regression) будет так же использована для выявления независимых предикторов наступления конечной точки. Результаты будут представлены как отношение рисков (hazard ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически достоверным считается значение p менее 0.05.

Выполнение работ научного исследования*

Год	Содержание выполненных работ (кратко)	Результаты
2016	Обзор современной научной литературы и подготовка обзорных статей по изучаемой проблеме. Создание протокола исследования и методическая его проработка. Набор клинического	Проведен анализ литературы, подготовлены и опубликованы обзорные статьи. Разработан протокол исследования, проведена его этическая экспертиза. Методически отработано содержание комплексной гериатрической оценки, разработана карта комплексной гериатрической оценки. Валидизирована скрининговая шкала для выявления синдрома старческой астении.

	материала	<p>Скринировано 1220 человек. Проведен промежуточный анализ результатов обследования 356 лиц старше 65 лет. Сформирована база данных для проведения статистического анализа, разработан план статистического анализа. Установлена высокая распространенность АГ(более 90%), субоптимальные терапия и контроль АГ. Впервые в России получены данные о высокой распространенности синдрома старческой астении - 8,9%. Выявлена высокая распространенность умеренных когнитивных нарушений (35%) и деменции (8%). Выявлена ассоциация инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена с репликативным клеточным и сосудистым старением.</p> <p>Подготовлены и утверждены Минздравом России "Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения".</p> <p>Подготовлен проект порядка оказания медицинской помощи по профилю гериатрия. Подготовлены учебное пособие "Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения", проект клинических рекомендаций по старческой астении, экспертные документы 1)по лечению артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией, 2) антиромботической терапии у пожилых, 3) периоперационной подготовке пациентов гериатрического профиля.</p>
2017	<p>Статистическая обработка полученных данных</p> <p>Анализ взаимосвязей маркеров сердечно-сосудистого старения, генетические, клеточные, метаболические маркеры старения при помощи машинного обучения и компьютерного моделирования</p> <p>Публикация статей по результатам исследования</p>	<p>Модель стандарта оказания медицинской помощи по старческой астении (1 ед.)</p> <p>Проект клинических рекомендаций по возраст-ассоциированным заболеваниям (1 ед.)</p> <p>Статьи по результатам – 5</p> <p>Модель ведения пациентов с преходящими когнитивным нарушениям у пожилых людей в условиях стационара (1 ед.)</p>

План работ научного исследования

Год	Содержание выполняемых работ (кратко)	Планируемые результаты
2018	<p>Публикация статей по результатам исследования</p> <p>Подготовка клинических рекомендаций</p>	<p>Отработка алгоритма оказания гериатрической помощи и апробация основных положений. Порядка оказания медицинской помощи по профилю</p>

	<p>Разработка нормативных документов. Разработка и публикация методических рекомендаций и учебных пособий.</p>	<p>"гериатрия", при необходимости, с последующим внесением предложений по изменению действующей редакции Порядка</p> <p>Представление результатов на конференциях. Создание новых образовательных программ по гериатрии. Статьи по результатам - 6</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------