СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У СТОЛЕТНИХ ПАЦИЕНТОВ: ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304

УДК: 616-06

Ерусланова К.А.[1], Мачехина Л.В.[1], Дудинская Е.Н.[1], Котовская Ю.В.[1], Гудков Д.А.[2], Говорун В.М.[2], Ткачева О.Н.[1]

[1] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

[2] ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Цель: оценить метаболические факторы у долгожителей и их влияние на прогноз.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 64 долгожителя г. Москвы (95 лет и старше). Проведена комплексная гериатрическая оценка, включающая анализ истории болезни, оценки FRAIL, IADL-C, MNA, GDS-15 и MOCA. Также проанализировали уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХЛ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГЛ). Через 3 года проведена оценка выживаемости.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 98,3±1,9 года, 87,8% — женщины. 34,4% обследуемых имели синдром старческой астении. Когнитивные нарушения разной степени выраженности выявлены у 84,4% пациентов. Медиана ОХЛ — 4,8 [4,2; 5,8], ТГЛ — 0,97 [0,8; 1,2], ЛПВП — 1,3 [4,2; 5,8), ЛПНП — 3,1 [2,6; 3,7], HbA1c — 5,8 [5,6; 6,1]. У 59% пациентов HbA1c был ниже 6%; у 33% — от 6% до 6,4%, и только у 8% HbA1c был выше 6,5%. У 2 (3,2%) был ранее диагностирован диабет. Не было обнаружено связи между значениями HbA1c и профилем липидов. После разделения пациентов на подгруппы в зависимости от стадии нарушений углеводного обмена не замечено каких-либо статистически значимых различий в липидном профиле у них (ρ = 0,005). При сравнении выживших и не выживших не обнаружено каких-либо существенных различий в общем холестерине, ЛПНП, ЛПВП и HbA1c (ρ <0,005). При сравнении функционального статуса с метаболическим профилем обнаружена положительная корреляция (r=0,834) между общим холестерином и индексом инструментальной активности, между ЛПНП и IADL, а также баллом MNA (r=0,732 и 0,634 соответственно).

Заключение. У долгожителей обычные прогностические факторы, такие как HbA1c и уровень липидов, не влияют на прогноз, но влияют на функциональный статус. Дальнейшие исследования метаболического статуса у сверхдолгожителей необходимы для персонализации их образа жизни и целей лечения.

Ключевые слова: долгожители; столетние; диабет; липиды; смертность; глюкоза

Для цитирования: Ерусланова К.А., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Гудков Д.А., Говорун В.М., Ткачева О.Н. Состояние липидного и углеводного обмена у столетних пациентов: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома старческой астении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 4: 294–304. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304

LIPID AND GLUCOSE METABOLISM IN CENTENARIANS: RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND FRAILTY

Eruslanova K.A.[1], Matchekhina L.V.[1], Dudinskaya E.N.[1], Kotovskaya Yu.V.[1], Gudkov D.A.[2], Govorun V.M.[2], Tkacheva O.N.[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

[2] Federal Research & Clinical Center Of Physical-Chemical Medicine Of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Aim: to assess the most important metabolic factors in centenarians and their impact on prognosis

Materials and methods. It was a longitudinal study, including 64 centenarians (95 years and older), who live in Moscow. Complex geriatric assessment (FRAIL, IADL-C, MNA, GDS-15 and MOCA scores) and blood tests (HbA1c, cholesterol, LDL, HDL and TG) were performed. In 3 years we contacted patients' relatives or social workers to find out about patients' status.

Results. Mean age of the patients was 98,3±1,9 years. We found out that 34,4% of the patients were frail. Cognitive impairments of different severity were presented in 84,4% of the patients. The median lipids values were as follows: cholesterol — 4,8 [4,2 ;5,8], TG — 0.97 [0,8; 1.2], HDL — 1.3 [4.2; 5,8), LDL — 3,1 [2,6; 3,7], HbA1c — 5,8 [5,6; 6,1]. In 59% of the patients HbA1c was below 6%; 33% had concentrations between 6% and 6,4%, and only in 8% we found HbA1c higher than 6,5%. No correlation was also found between HbA1c values and lipids profile. Comparing survivors and non-survivors groups we did not find any significant differences in total cholesterol, LDL, HDL and HbA1c (p<0,005). While comparing functional status with metabolic profile we discovered positive correlation (r= 0.834) between total cholesterol and index of instrumental activity, and between LDL and IADL as well as MNA score (r=0.732 and 0.634 respectively).

Conclusions. In centenarians usual prognostic factors such as HbA1c and lipids do not have any impact on prognosis but they influence functional status and QoL. Further investigations of metabolic status in super old persons are needed to personalize their lifestyle and treatment goals.

Keywords: centenarians; centenary; diabetes; lipids; mortality; glucose

For citation: Eruslanova K.A., Matchekhina L.V., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Gudkov D.A., Govorun V.M., Tkacheva O.N. LIPID AND GLUCOSE METABOLISM IN CENTENARIANS: RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND FRAILTY. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 4: 294–304. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304

ОБОСНОВАНИЕ

На протяжении всего XX века отмечалось увеличение продолжительности жизни. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, с 1950 по 2017 год средняя продолжительность жизни увеличивалась с 50 до 73 лет [1]. Также растет число долгожителей — лиц, которые перешагнули рубеж в 90 лет. По данным Christensen et al. от 12 до 16% людей, рождённых в 1950 году, доживут по меньшей мере до 80 лет, а большинство рожденных в 2000 году людей смогут отпраздновать свой 100-летний юбилей [2].

Клинические исследования последних десятилетий были сфокусированы на людях молодого и среднего возраста (от 18 до 64 лет), что сформировало информационный вакуум в отношении как эффективной и безопасной тактики ведения, так и понятия нормы и патологии (особенно в отношении лабораторных анализов) среди более пожилых пациентов [3]. С одной стороны, распространенность дислипидемии и нарушений углеводного обмена с возрастом увеличивается [4, 5], и бесспорным является тот факт, что оба состояния значимо увеличивают риск развития сердечно-сосудистых событий и тем самым ухудшают выживаемость. Однако работы последних лет показали, что низкий уровень липидов и глюкозы крови также негативно влияет на качество жизни и выживаемость пожилых ослабленных пациентов [6, 7].

Важнейшие метаболические параметры, такие как показатели липидного спектра и углеводного обмена, ранее крайне редко оценивались у пациентов старшей возрастной группы (95 лет и более) как в России, так и в мире, в связи с чем приведенные результаты исследования являются ценным добавлением в общую базу данных.

ЦЕЛЬ

Целью исследования «100-летний гражданин г. Москвы» являлась оценка состояния углеводного и липидного обмена, а также взаимодействие HbA1c, ОХЛ, ЛПНП, ЛПВП и ТГЛ с основными гериатрическими синдромами и их влиянием на выживаемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование состояло из 2 этапов:

- обсервационное одномоментное неконтролируемое исследование.
- проспективное наблюдение в течение 3 лет.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 95 лет и старше.

Критерии невключения: отказ/невозможность участия в исследовании со стороны пациента или со стороны их законных представителей.

Критерии исключения: сформированы не были.

Условия проведения

Исследование было проведено специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра (РГНКЦ) на супердолгожителях г. Москвы. Участники исследования осматривались на дому. Во время визита присутствовал социальный работник, осуществляющий уход за долгожителем, врач и медицинская сестра РГНКЦ, в большинстве случаев присутствовали родственники пациента.

Продолжительность исследования составила 3 года (2016–2019 гг.)

Описание медицинского вмешательства

В исследование было включено 64 жителя г. Москвы в возрасте от 95 лет и старше. Всем участникам исследования была выполнена комплексная гериатрическая оценка (включающая такие опросники и шкалы, как «Возраст Не Помеха», индекс Бартел, индекс Инструментальной повседневной активности (IADL-C), краткая шкала питания (MNA), гериатрическая шкала депрессии (GDS-15), оценка когнитивных функций (MMSE)). Все участники дали свое согласие на забор крови с целью проведения лабораторных тестов, включающих определение уровня HbA1c и липидного спектра (ОХЛ, ТГЛ, ЛПНП, ЛПВП).

Если пациенты из-за выраженных когнитивных нарушений или моторной афазии не могли отвечать на вопросы, часть опросников могла быть заполнена со слов родственников/опекунов или лиц, осуществляющих уход.

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

Методы регистрации исходов

Всем пациентам был проведен скрининг на наличие старческой астении. Для оценки данного показателя использовался опросник «Возраст Не Помеха», который является аналогом международных шкал (таких как шкала FRAIL, критерии Фрида), используемых для скрининга синдрома старческой астении. Опросник был валидирован для использования в РФ и входит в рекомендации по диагностике синдрома старческой астении в России. Опросник включает 7 вопросов, оценивающих снижение веса, сенсорные дефициты (снижение зрения и/или слуха), травмы вследствие падений, снижение настроения, ухудшение памяти, недержание мочи и затруднения в передвижении. За каждый положительный ответ присуждается 1 балл. Оценка результатов:

- 1–2 балла — у пожилого человека нет синдрома старческой астении;
- 3–4 балла — «серая зона», для подтверждения диагноза «синдром старческой астении» необходимо проведение краткой батареи тестов физической активности;
- 5–7 баллов — вероятный синдром старческой астении. Для формирования индивидуального плана ведения необходимо проведение комплексной гериатрической оценки [8, 9].

Для оценки базового уровня повседневной активности использовалась шкала Бартел. Опросник включает 10 вопросов (максимальное количество баллов 100, минимальное 0). Результаты шкалы Бартел оценивались с учетом набранных баллов:

- легкая зависимость 95 баллов;
- умеренная зависимость 65–90 баллов;
- выраженная зависимость 25–60 баллов;
- полная зависимость 0–20 баллов [10].

Инструментальная активность оценивалась с помощью шкалы IADL-C включающей 9 вопросов о повседневной активности (возможность использовать телефон, совершать покупки и распоряжаться финансами, готовить пищу, убирать и стирать). 1 балл присуждался при невозможности выполнения данной работы, 2 балла — при затруднении и 3 балла — если данный вид активности не вызывал затруднений. Результаты оценивались по следующему алгоритму:

- 27/27 нет снижения инструментальной активности;
- 26 и менее — снижение инструментальной активности;
- 0 баллов — полное отсутствие инструментальной активности.

Указанный формат градации широко используется при проведении научных исследований, для повышения чувствительности метода [11].

Когнитивный статус оценивался с помощью теста Mini-mental state Examination (MMSE). Этот тест был введен в клиническую практику в 1975 году Folstein et al. для верификации деменции, в нем представлены задания, оценивающие внимание, запоминание, ориентированность в месте, времени и личности, способность к выполнению простых математических заданий. Максимальный возможный балл — 30, при этом 24–30 расценивается как отсутствие нарушений когнитивных функций, 23 и менее, как снижение когнитивных функций [12].

Эмоциональное состояние оценивалось по гериатрической шкале депрессии, которая включает 15 вопросов. Результат более 5 баллов расценивался как высокий риск депрессии у пожилого человека [13].

Для оценки риска мальнутриции использовалась краткая шкала оценки питания MNA. Тест включает 18 вопросов, максимальный балл 30. Адекватным питание считается, если суммарно набирается 24–30 баллов, риск недоедания при 17–23,5 и мальнутриция при менее чем 17 баллах. Тест широко используется в клинической практике как для оценки статуса питания, так и как возможный прогностический параметр [14, 15]

Исследование липидного профиля, а также измерение концентрации гликированного гемоглобина осуществляли с использованием биохимического анализатора AU 680 (Beckman Coulter), согласно инструкции производителя.

В качестве референсных значений для параметров липидного спектра использовались следующие значения: менее 5,0 ммоль/л для ОХЛ, менее 3,5 ммоль для ЛПНП и менее 1,7 ммоль/л для триглицеридов (ТГЛ). Для мужчин уровень ЛПВП считался пониженным при цифрах менее 1,2 ммоль, а для женщин — 1,0 ммоль/л [16].

Для оценки уровня HbA1c использовались рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, где нормальным считается уровень HbA1c до 6,0%, диагностическим критерием уровня сахарного диабета (СД) выбран уровень 6,5% и более. Уровень HbA1c от 6,0% до 6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД [17].

Оценку мышечной силы проводили с помощью механического кистевого динамометра ДК-25. Проводилось 2 измерения, для расчёта использовалось лучшее из них [18]. Согласно консенсусу 2019 г. по саркопении пороговыми значениями для определения динопении является мышечная сила рук менее 27 кг у мужчин и 16 кг у женщин [19].

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинской Декларации. Все участники исследования лично или их официальные опекуны (при установленной недееспособности) подписали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр (протокол заседания № 02/15 от 12.02.2015 г.). Клиническое исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov № NCT02876809.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных:

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). В связи с малым количеством наблюдений анализ распределения количественных признаков не проводили. Количественные переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% — 25-й процентиль, 75% — 75-й процентиль. Для наглядности количественные переменные также представлены как M ± SD, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Качественные переменные представлены в виде частот (%). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или χ^2 Пирсона — для качественных. Для выявления взаимосвязей между различными параметрами использовали корреляционный анализ по Спирмену и однофакторный регрессионный анализ (бинарную логистическую регрессию) с вычислением отношения шансов и 95% доверительного интервала. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Средний возраст участников исследования составил 98,3±1,9 лет (min 95 лет, max 105 лет). Из них 72 (87,8%) были женщины. Средний возраст долгожителей, давших свое согласие на сдачу крови, составил 98,3±1,6 лет. Из них 55 (86%) были женщины. Большая часть долгожителей имели среднее специальное или высшие образование 17 (27,4%) и 25 (40,3%), соответственно. Чуть менее половины участников исследования проживали одни (27 (42,2%)). Лица, проживающие с постоянной

сиделкой — 26 (40,6%) и только 11 долгожителей (17,2%) проживали с семьей. Никогда не состояли в браке 3 (3,1%) человека (Таблица 1).

Основные результаты исследования

Наиболее распространёнными неинфекционными хроническими заболеваниями среди участников исследования были гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (49 (76,6%) и 35 (54,7%) соответственно). Наименее распространёнными были СД 2 типа и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (2 (3,2%) и 1 (1,7%)), соответственно). При этом ни один из пациентов с выявленным СД не получал сахароснижающую терапию, 4 пациента (4,9%) получали липид-снижающую терапию статинами (Таблица 2).

Такие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД, как курение и частое употребления алкоголя, не были распространены среди участников исследования (1 (1,6%) и 3 (4,7%), соответственно). Более половины участников исследования вели малоподвижный образ жизни (42 (65,6%)) (Таблица 3).

По результатам опросника «Возраст Не Помеха» у 11 (34,4%) у пациентов было 5 и более гериатрических синдромов, а у 36 (56,2%) — 3–4. При этом наиболее распространёнными гериатрическими синдромами были сенсорные дефициты (54 (84,4%)), ограничение мобильности (51 (95,3%)) и когнитивные нарушения (45 (70,3%)), наименее распространённым было снижение массы тела (11 (17,2%)).

По результатам комплексной гериатрической оценки практически у всех участников исследования было выявлено снижение базовой повседневной и инструментальной активности (53 (82,8%) и 62 (96,9%) соответственно), также широко было распространено снижение эмоционального фона (55 (86,9%)). Подробная информация представлена в Таблице 4.

Липидный профиль

В целом показатели липидного профиля у участников исследования были в пределах нормальных значений, за исключением ЛПНП (3,2±0,9 ммоль/л) (Таблица 5).

Только три участника исследования находились на липид-снижающей терапии (препараты из класса ингибиторы ГМК-КоА редуктазы, статины)

Была выявлена положительная корреляция между уровнем ОХЛ и ЛПНП и индексом инструментальной активности и результатами MMSE. В то время как ЛПНП также положительно коррелировали со школой MNA ($p<0,05$) (Таблица 6).

При сравнении лиц с уровнем ОХЛ менее и более 5 ммоль/л, было выявлено что индекс инструментальной активности IADL при ОХЛ менее 5,0 ммоль/л значимо ниже, чем у лиц с ОХЛ выше «нормального значения» (13 и 20 баллов соответственно, $p<0.05$). При сравнении лиц с уровнем ЛПНП менее 3,0 ммоль/л и более 3,0 ммоль/л было выявлено, что индекс инструментальной активности IADL при ЛПНП менее 3,0 ммоль был значимо ниже, чем у лиц с ЛПНП выше «нормального значения» (12,5 и 17 баллов соответственно, $p<0.05$). Та же закономерность выявлена и по отношению к шкале мальнутриции MNA: 22 и 24,5 баллов соответственно, $p<0,05$.

Достоверной разницы в показателях липидного обмена между сверхдолгожителями, которые были живы через 36 месяцев, и теми, кто умер, обнаружено не было ($p<0,05$) (Таблица 7).

Гликированный гемоглобин

Средний уровень HbA1c составил 5,9±0,7%. У превалирующего большинства долгожителей уровень HbA1c был менее 6,0% (42 (65%)), а у 3 долгожителей (5%) уровень был более 6,5%. У 19 участников исследования (30%) уровень HbA1c соответствовал серой зоне (от 6,0 до 6,4%) (Рисунок 1). У двух долгожителей с ранее диагностированным СД 2 типа HbA1c был 6,85%, и 5,25% соответственно.

При анализе взаимосвязей уровня HbA1c на показатели гериатрического статуса достоверных ассоциаций выявлено не было (Таблица 6).

Однако было обнаружено, что при уровне HbA1c 6% и более число гериатрических синдромов по результатам опросника «Возраст Не Помеха» было меньше, чем при уровне менее 6% (3,5 и 4 соответственно, $p<0,05$).

Нежелательные явления

Учитывая обсервационный дизайн исследования, нежелательных явления во время проведения исследования отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Наше исследование продемонстрировало, что у большинства долгожителей показатели липидного и углеводного обмена были в пределах общепринятых нормальных значений. Интересно, что более высокие цифры ОХЛ и ЛПНП были ассоциированы с лучшими показателями гериатрических статусов, и в группе с более низким уровнем HbA1c было большее число гериатрических синдромов по шкале «Возраст Не Помеха».

Обсуждение основного результата исследования

Безусловно, повышение уровня липидов и гликированного гемоглобина — сильнейшие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но их влияние у пациентов после 95 лет оценивалось в ограниченном числе исследований, в связи с чем полученные нами результаты носят предположительный характер и требуют дальнейшего подтверждения.

Более подробное изучение основных параметров углеводного обмена в исследуемой группе позволило выявить ряд закономерностей. Отсутствие каких-либо жалоб у пациентов со «случайно» выявленным в ходе лабораторного исследования СД может быть связано, в первую очередь, со снижением распознавания гипергликемических состояний с возрастом, повышением почечного порога для глюкозы и проявлениями нейропатии [20]. Важно подчеркнуть, что в исследуемой нами группе ни один пациент с ранее диагностированным сахарным диабетом не получал сахароснижающую терапию. Несмотря на то, что количество диагностированных и недиагностированных случаев СД увеличивается с возрастом, впоследствии данное увеличение достигает плато и снижается после 85 лет [20].

Кроме того, необходимо отметить, что более высокие показатели HbA1c могут оказывать и протективное воздействие на лиц старческого возраста. В работе P. Palta, анализирующей результаты исследования NHANES, особо подчеркивается, что уровень HbA1c, равный 8,0%, у пожилых пациентов с диабетом связан с меньшими рисками смертности, что соответствует современным мировым рекомендациям [21]. Также в ряде крупных исследований было отмечено, что возможные риски жесткого гликемического контроля перевешивают потенциальные его преимущества в некоторых группах пациентов, в том числе с длительным течением диабета, выраженным атеросклерозом, а также у пациентов пожилого возраста и пациентов с наличием синдрома старческой астении [5]. Вышеизложенное позволяет объяснить отсутствие назначения сахароснижающей терапии у пациентов из исследуемой группы с выявленным ранее СД.

Наличие синдрома старческой астении может изменять течение СД в сторону уменьшения его проявлений и повышать риски гипогликемии. Ухудшение функционального статуса, связанного со снижением веса и мальнутрицией, может приводить к нормализации гликемии и повышению рисков гипогликемии [20].

Вопрос взаимосвязи уровня HbA1c и синдрома старческой астении остается и в настоящее время обсуждаемым. С одной стороны, в исследовании Blaum, проведенном на когорте пожилых женщин, уровень HbA1c от 6,5% и выше продемонстрировал сильную взаимосвязь с выявлением и прогрессированием старческой астении. Однако в то же время уровень HbA1c из так называемой «серой зоны», от 6,0% до 6,5%, характерный для предиабета, не оказывал влияние на развитие старческой астении, и пациенты из этой группы достоверно не отличались от пациентов с нормальным уровнем HbA1c [22].

В работе Saedi и соавт. отмечалась опасность снижения уровня HbA1c менее 6% у пожилых лиц в связи с достоверным увеличением числа падений и прогрессированием синдрома старческой астении, что согласовывается с данными нашего исследования [23].

Необходимо отметить, что основной сложностью в проведении исследований на пожилых пациентах с СД является коморбидность. Действительно, около 60% пожилых людей с диабетом имеют хотя бы одно сопутствующее хроническое заболевание, и у 40% выявляется 4 и более сопутствующих заболеваний [24]. Необходимо также учитывать, что исследования на когорте людей старческого возраста до настоящего времени практически не проводились, и процентное соотношение в данной подгруппе может быть другим.

Изучение липидного обмена у сверхдолгожителей выявило положительную связь между привычными традиционно «плохими» показателями (ОХЛ и ЛПНП) и индексами базовой повседневной и инструментальной активности и шкалой MMSE. Иными словами, пациенты с высоким уровнем ОХЛ и ЛПНП было более сохранны и автономно независимы. Подобные наблюдения описывались неоднократно в работах как отечественных, так и зарубежных коллег. В том числе было показано, что низкий уровень ОХЛ и ЛПНП ассоциирован с худшим прогнозом и более высокой смертностью у пожилых лиц [25], в то время как пациенты с более высокими цифрами живут дольше [26]. В нашем исследовании достоверно влияния показателей липидного обмена на выживаемость показано не было, в отношении как высоких, так и низких цифр.

Существуют данные, что повышение уровня ОХЛ у людей старше 75 лет является не настолько значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, как у лиц моложе 75 лет. Более того, в старшей возрастной группе повышение уровня ОХЛ было ассоциировано с увеличением продолжительности жизни [27]. Возможно, не столько повышенный уровень холестерина ассоциирован с увеличением продолжительности жизни, сколько низкий уровень холестерина может быть следствием длительно существующего хронического заболевания или мальнутриции, что может негативно сказываться на продолжительности жизни. Кроме того, нельзя исключить, что низкий и/или нормальный уровень холестерина среди долгожителей может быть следствием того, что люди с изначально

повышенным уровнем холестерина не доживают до столь почтенного возраста [28].

Интересным стало обнаружение положительной связи между уровнями ОХЛ, ЛПНП и количеством баллов по MMSE. Международные данные по влиянию уровня холестерина и ЛПНП на когнитивные функции, в частности на развитие болезни Альцгеймера, неоднозначны [29]. Так, некоторые исследования показывают, что более высокие уровени ОХЛ и ЛПНП ассоциированы со снижением когнитивных функций [7]. В то же время мета-анализ, объединивший 10 исследований 1986–1999 гг., показал, что у пациентов с уже диагностированной болезнью Альцгеймера уровень холестерина был значительно ниже, чем в контрольной группе [30]. По данным других исследований показано нейтральное взаимодействие между показателями липидного обмена и когнитивным статусом пожилых лиц [31].

Возможно, объяснить такую вариабельность результатов может J-образная кривая, которая описывает взаимосвязь между уровнем липидов и когнитивными функциями, когда очень низкие и очень высокие показатели могут быть ассоциированы с наличием хронических заболеваний, тяжелыми состояниями или развитием нежелательных реакций.

С точки зрения физиологии холестерин необходим для нормального функционирования головного мозга, в частности для синтеза миелиновой оболочки [32]. Однако, с другой стороны, ОХЛ участвует в патогенезе развития болезни Альцгеймера, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и может способствовать развитию сосудистой деменции [33].

Ограничения исследования

Несмотря на ежегодное увеличение числа сверхдолгожителей в России, (согласно данным Росстата, количество людей, отметивших свой столетний юбилей в период с 2014 по 2019 годы, неуклонно увеличивалось на 600–900 человек в год, и на 2019 год достигло 20 582 человек) [33], организация исследований с участием пациентов из этой возрастной группы в рамках одного города не позволяет создать большую группу участников. Кроме того, уже в ходе исследования часть долгожителей отказались от забора крови.

Также одним из относительных ограничений исследования можно считать тот факт, что оно проводилось только среди пациентов, которые проживают самостоятельно или с семьёй; в исследование не включались лица, проживающие в домах престарелых, а как известно по результатам крупных международных исследований, независимо живущие пожилые люди более сохранны, чем те, кто проживает в домах престарелых [34, 35], в связи с чем наши результаты не могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Еще одним ограничением может быть то, что оценка выживаемости проводилась с помощью телефонного разговора, в рамках которого не всегда представлялось возможным оценить причину смерти в случае ее наступления.

При анализе результатов в качестве критериев нормы и патологии были взяты показатели, которые преимущественно валидировались на популяции до 75 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больше данных в последние годы свидетельствует о том, что долгожители и супердолгожители представляют собой уникальную группу лиц, к которым не всегда применимы стандартные алгоритмы ведения, а в некоторых случаях следование стандартам лечения может даже навредить.

Учитывая это, необходимо продолжение исследований, направленных как на определение особенностей этих пациентов, так и на вырабатывание тактики эффективного безопасного их ведения в условиях стационара и поликлинического приема.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dicker D., Nguyen G., Abate D., et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet, 392 (2018), pp. 1684–1735 DOI: https://doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31891–9

2. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009; 374(9696): 1196–208. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)61460–4.

3. Shenoy P., Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. Perspect Clin Res. 2015; 6(4): 184–189. DOI: 10.4103/2229–3485.167099

4. Beckett, N., Nunes, M., Bulpitt, C., 2000. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? Cardiovasc. Drugs Ther. 14, 397–40;

5. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Service; Atlanta, GA, USA: 201

6. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association Diabetes Care 2009; 32: 187–192

7. Weverling-Rijnsburger A.W., Blauw G.J., Lagaay A.M., Knock D.L., Meinders A.E., & Westendorp R.G.

(1997). Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. The Lancet, 350(9085), 1119–1123. DOI: 10.1016/s0140–6736(97)04430–9

8. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitaryan E.A., Onuchina J.S., Lysenkov S.N., Yakhno N.N., Press Y. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. Clin Interv Aging. 2018 Feb 9; 13: 251– 259. DOI: 10.2147/CIA.S153389. PMID: 29467572; PMCID: PMC5811173

9. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 2. С. 236–242

10. Sainsbury A., Seebass G., Bansal A., Young J.B. Reliability of the Barthel Index when used with older people. Age Ageing. 2005 May; 34(3): 228–32. Mahoney Fi, Barthel Dw. Functional Evaluation: The Barthel Index. Md State Med J. 1965 Feb; 14: 61–5

11. Marcia Finlayson, Trudy Mallinson, Vanessa M. Barbosa. Activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) items were stable over time in a longitudinal study on aging. Journal of Clinical Epidemiology. 58(2005); 338–349

12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov; 12(3): 189–98. PMID: 1202204

13. J.A. Yesavage, J.I. Sheikh. Geriatric depression scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version Clin. Gerontol. 5(1–2) (1986), pp. 165–173

14. Vellas B., Guigoz Y., Garry P.J., Nourhashemi F., Bennahum D., Lauque S., Albarede J.L. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition. 1999 Feb; 15(2): 116–22.

15. Becker L., Volkert D., Christian Sieber C., Gaßmann K.G., Ritt M. Predictability of a modified Mini- Nutritional- Assessment version on six-month and one-year mortality in hospitalized geriatric patients: a comparative analysis. Sci Rep. 2019 Jun 21; 9(1): 9064. DOI: 10.1038/s41598–019–45452–0. PMID: 31227778; PMCID: PMC6588546.

16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA: The Journal of the American Medical Association, 285(19), 2486–2497. DOI:10.1001/jama.285.19.2486

17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). — М.; 2019. DOI: 10.14341/DM221S1

18. Онучина Ю.С. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинические особенности и диагностические критерии саркопении у женщин старшего возраста. Дис. ... канд. мед. Наук — Москва; 2019. [Onuchina Y.S. The effect of type 2 diabetes on clinical features and diagnostic criteria for sarcopenia in older women. (In Russ).] Доступно по: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiFqZWEp97oAhXhx6YKHa8qCRkQFjAAegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Frmapo.ru%2Fdist%2Fuploads%2Favtoreferat_pdf1561105818.pdf&usg=AOvVaw3Jh3hdJUhgU834sV5mspmw. Ссылка активна на 10.04.2020.

19. Alfonso J. Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm, Cyrus Cooper, Francesco Landi, Yves Rolland, Avan Aihie Sayer, Stéphane M. Schneider, Cornel C. Sieber, Eva Topinkova, Maurits Vandewoude, Marjolein Visser, Mauro Zamboni, 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, Age and Ageing, Volume 48, Issue 1, January 2019, Pages 16–31, https://doi.org/10.1093/ageing/afy169

20. Sinclair A., Dunning T., Rodriguez-Manas L. (2015) Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. Lancet Diabetes Endocrinol 3: 275–285

21. Palta P., Huang E.S., Kalyani R.R., Golden S.H., Yeh H.C. Hemoglobin A1c and Mortality in Older Adults With and Without Diabetes: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988–2011) Diabetes Care 2017; 40: 453–460 DOI: 10.2337/dci16–0042

22. Blaum C.S., Xue Q.L., Tian J., Semba R.D., Fried L.P. Is hyperglycemia associated with frailty status in older women? Walston. J Am Geriatr Soc. 2009 May; 57(5): 840–7

23. Ahmed Al Saedi, Feehan, Steven Phu, Gustavo Duque. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. Clin Interv Aging. 2019; 14: 389–398. DOI: 10.2147/CIA.S168687

24. Lee P.G., Cigolle C., Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. J Am Geriatr Soc 2010; 57: 511–6. DOI:10.1111/j.15325415.2008.02150.x

25. Rasmussen S.H., & Andersen-Ranberg K. (2016). Health in centenarians. In: Pacana NA (Ed.), Encyclopedia of geropsychology (pp. 1005–1018). Singapore: Springer

26. Cevenini E., Cotichini R., Stazi M.A., et al. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing). *Age (Dordr)*. 2014; 36(2): 949–966. DOI: 10.1007/s11357–013–9604–1

27. Martin P., Gondo Y., Arai Y., Ishioka Y., Johnson M.A., Miller L.S., Woodard J.L., Poon L.W., Hirose N. Cardiovascular health and cognitive

functioning among centenarians: a comparison between the Tokyo and Georgia centenarian studies. Int Psychogeriatr. 2019 Apr; 31(4): 455–465. DOI: 10.1017/S1041610218001813

28. Wood W.G., Li L., Müller W.E., & Eckert G.P. (2014). Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis. Journal of neurochemistry, 129(4), 559–572. https://doi.org/10.1111/jnc.12637

29. Ma C., Yin Z., Zhu P., Luo J., Shi X., Gao X. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly. Mol Neurodegener. 2017 Mar 7; 12(1): 24. DOI: 10.1186/s13024–017–0167-y

30. Knittweis J.W., McMullen W.A. The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis: The Rotterdam Study: To the Editor. Neurology. 2000; 54: 2356–2358

31. Romas S.N., Tang M.X., Berglund L., Mayeux R. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. Neurology. 1999 Aug 11; 53(3): 517–21

32. Saher G., Brügger B., Lappe-Siefke C., Möbius W., Tozawa R., Wehr M.C., Wieland F., Ishibashi S., Nave K.A. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. Nat Neurosci. 2005 Apr; 8(4): 468–75.

33. Vasantharekha R., Priyanka H.P., Swarnalingam T., Srinivasan A.V., Thyaga Rajan S. Geriatr Gerontol Int. Interrelationship between Mini-Mental State Examination scores and biochemical parameters in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2017 Oct; 17(10): 1737–1745. DOI: 10.1111/ggi.12957

34. Данные Росстата. Распределение населения по возрастным группам на январь 2019 года. https://gks.ru/search?q=распределение+населения+по+возрастным+группам

35. Olsen C., Pedersen I., Bergland A., et al. Differences in quality of life in home-dwelling persons and nursing home residents with dementia — a cross-sectional study. BMC Geriatr. 2016; 16: 137. Published 2016 Jul 11. DOI: 10.1186/s12877–016–0312–4

36. Hoffmann F., Kaduszkiewicz H., Glaeske G., van den Bussche H., Koller D. Prevalence of dementia in nursing home and community-dwelling older adults in Germany. Aging Clinical and Experimental Research, 20 Mar 2014, 26(5): 555–559 DOI: 10.1007/s40520–014–0210–6 PMID: 24647931

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1.

Демографическая характеристика долгожителей г. Москвы (n=64).

Параметр	**Результаты**
Демографические характеристики	
Околостолетние (95–99), n (%)	55 (85,9%)
Столетние (100–105), n (%)	9 (14,1%)
Женщины, n (%)	55 (86%)
Мужчины, n (%)	9 (14%)
Антропометрические данные	
Вес, кг	56,8+/-1,4
ИМТ, кг/м2	23,9+/-0,55
Объем талии, см	90,6+/-1,6
Уровень образования	
Среднее (8–10 классов), n (%)	20 (32,3%)
Средне-специальное (8 -10 классов + 3 года колледж), n (%)	17 (27,4%)
Высшее (10 классов + 5 лет института), n (%)	25 (40,3%)
Проживание	
Одни, n (%)	27 (42,2%)
С семьей, n (%)	11 (17,2%)
С сиделкой, n (%)	26 (40,6%)
Семейное положение	
Не состояли в браке, n (%)	3 (3.1%)
Вдовец/вдова, n (%)	59 (92,2%)
В разводе, n (%)	1 (1,6%)
Отказался отвечать, n (%)	1 (1,6%)

Таблица 2.

Распространенность хронических неинфекционных заболеваний у долгожителей (n=64)

Заболевания	Встречаемость (n (%))
Гипертоническая болезнь	49 (76,6%)
Ишемическая болезнь сердца	35 (54,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (21,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	21 (32,8%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	13 (20,3%)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1 (1,7%)
СД 2 типа	2 (3,2%)

Таблица 3.

Распространённость факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у долгожителей (n=64)

Факторы риска	Распространенность (n (%))
Курение на момент исследования Курение в анамнезе	1 (1,6%) 5 (7,8%)
Употребление алкоголя (злоупотребление)	3 (4,7%)
Нет физической активности До 30 минут физической активности в день (ходьба, зарядка) 30 и более минут физической активности в день (ходьба, зарядка)	42 (65,6%) 13 (20,3%) 9 (14,1%)

Таблица 4.

Распространенность гериатрических синдромов среди долгожителей (n=64, за исключением теста MMSE — n=45).

Гериатрический синдром	Распространенность (n (%))
Синдром старческой астении Преастения	11 (34,4%) 36 (56,2%)
Динопения Мужчины Женщина	 7 (77,8%) 46 (85,2%)
Снижение базовой повседневной активности (индекс Бартел)	53 (82,8%)
Снижение инструментальной активности (индекс IADL-C)	62 (96,9%)
Снижение эмоционального фона (GDS-15)	55 (86,9%)
Когнитивные расстройства (MMSE)	25 (55,6%)
Мальнутриция (MNA)	32 (50%)
Количество ежедневно принимаемых лекарственных препаратов 1 2 3 4 5 и более	 3 (4,69%) 12 (18,7%) 9 (14,1%) 8 (12,5%) 28 (43,7%)

Таблица 5.

Результаты биохимического анализа крови (липидный профиль) (n=65)

Показатель	Среднее±SD
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,3
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4

Таблица 6.

Результаты корреляционного анализа между показателями липидного и углеводного обмена и результатами гериатрических шкал, оценивающих базовую функциональную и инструментальную активность, риск мальнутриции, депрессии и снижения инструментальных функций (n=64).

Показатели гериатрического статуса	HbA1c, %	Триглицериды, ммоль/л	ОХЛ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
Возраст Не Помеха	-0,215 (ρ=0,088)	-0,055 (ρ=0,663)	-0,038 (ρ=0,766)	0,113 (ρ=0,372)	-0,212 (ρ=0,090)
Снижение эмоционального фона (GDS-15)	-0,136 (ρ=0,299)	-0,087 (ρ=0,504)	-0,032 (ρ=0,806)	0,043 (ρ=0,743)	-0,046 (ρ=0,723)
Снижение базовой повседневной активности (индекс Бартел)	0,078 (ρ=0,539)	0,027 (ρ=0,832)	0,150 (ρ=0,233)	0,212 (ρ=0,090)	0,243 (ρ=0,051)
Снижение инструментальной активности (индекс IADL)	0,023 (ρ=0,860)	0,045 (ρ=0,724)	0,260 (ρ=0,036)	0,234 (ρ=0,060)	0,361 (ρ=0,003)
Мальнутриция (MNA)	0,198 (ρ=0,116)	-0,086 (ρ=0,494)	0,187 (ρ=0,137)	0,005 (ρ=0,971)	0,328 (ρ=0,008)
Когнитивные расстройства (MMSE)	0,139 (ρ=0,364)	-0,009 (ρ=0,953)	0,310 (ρ=0,038)	0,274 (ρ=0,069)	0,313 (ρ=0,036)

Таблица 7.

Показатели липидного профиля у сверхдолгожителей, которые были живы по прошествии 36 месяцев, и тех, которые умерли (n=57). Критерий Манна-Уитни.

Фактор	Выжили (n=20)	Умерли (n=37)	P-value
Гликированный гемоглобин	5,87±0,27	5,93±0,68	0,64
Общий холестерин	5,28±1,11	4,85±1,1	0,12
Триглицериды	1,0±0,31	1,05±0,29	0,53
ЛПНП	3,49±1,0	3,14±0,83	0,17
ЛПВП	1,46±0,43	1,29±0,37	0,17

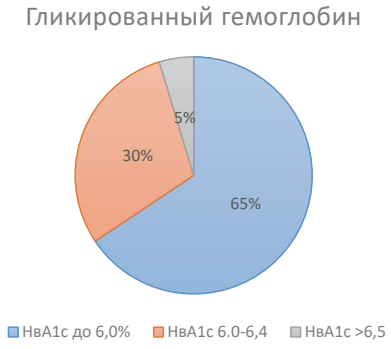

Рис. 1. Результаты определения уровня HbA1c у долгожителей (n=64).