

На правах рукописи

САФОНОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**САРКОПЕНИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА, КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ И ИСХОДЫ**

3.1.27 — Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научный консультант:

Зоткин Евгений Германович – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Булгакова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Голованова Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гордиенко Александр Волеславович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры и клиники госпитальной терапии имени профессора В.Н. Сиротина федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «17» февраля 2023 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д. 24.1.182.01 созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А) и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

И.С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Саркопения (СП) является одной из ведущих тем, обсуждаемых в ревматологическом и гериатрическом сообществе за последние годы. СП представляет собой прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и смерть.

Развитие заболевания обусловлено как возрастными изменениями, происходящими в мышечной ткани, так и в следствии нарушения питания, снижения физической активности и прогрессирования хронических заболеваний, в том числе иммуновоспалительных (Cruz-Jentoft A. J., 2014; Шостак Н. А., 2016; Сафонова Ю. А., 2019). За последние годы накопленный в мире опыт в изучении СП дал возможность сформировать диагностические критерии с целью раннего выявления заболевания и уменьшения его негативного влияния на активное долголетие и качество жизни (КЖ) людей старшего возраста, а также позволил внести СП в классификатор МКБ-10 к XIII классу болезней M 62.8 (Сао L., 2016).

Частота заболевания по данным метаанализов варьирует в разных странах мира: от 4,3% в США до 58% в Испании, в странах Европы от 21,8% до 46,5%. Она увеличивается с возрастом, достигая 57,2% в 90 лет и старше (Cruz-Jentoft A. J., 2014; Beaudart C., 2017; Espinel-Bermúdez M. C., 2017; Reiss J., 2019).

На сегодняшний день рассматривается ряд факторов, связанных с нарушением состояния скелетных мышц, изучение которых продолжается с целью разработки эффективных профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты заболевания (Cruz-Jentoft A. J., 2014; Moreira V. G., 2019; Гуляев Н. И., 2019; Scott D., 2020; Lutski M., 2020; Gielen E., 2021).

В основе СП лежат различные механизмы старения организма, происходящие на молекулярном, клеточном или органном уровнях, влияющие друг на друга и на гомеостаз мышц. Проводятся работы по выделению биомаркеров, связанных с наличием СП. (Curcio F., 2016; Campins L., 2017; Liguori I., 2018; Григорьева И. И., 2019; Громова О. А., 2019; Tuttle C. S. L., 2020).

Следует отметить, что существующие общедоступные опросники КЖ не позволяют объективно оценить благополучие пациентов с СП, поскольку они не учитывают вопросы, связанные с нарушением функции скелетных мышц (Go S. W., 2013; Beaudart C., 2015; Neto L. S. S., 2016; Sun D. S., 2019). В связи с этим был разработан международный специфический опросник SarQoL (Sarcopenia Quality of Life), предназначенный для пациентов с СП (Beaudart C., 2015). Одним из показателей КЖ является усталость, развивающаяся в 27–87% случаев у пациентов с СП (Hilgsmann M., 2020, Barreto C. S., 2021), которая может выступать в качестве предиктора неблагоприятных исходов (Zengarini E., 2015). Большинство существующих опросников, оценивающих усталость, предназначены для пациентов с определенными хроническими заболеваниями

(Smets E. M., 1995; Tennant K. F., 2019), при этом не было найдено ни одного инструмента, позволяющего изучить усталость у людей с СП.

Хронические неинфекционные заболевания у людей старшего возраста определяют тяжесть коморбидности, которая влияет на клиническое течение СП, а также ближайшие и отдаленные исходы заболевания (Martinez V. P., 2015; Beaudart C., 2017).

В результате старения организма наблюдается снижение мобильности и активности в повседневной жизни, что приводит к повышению риска падений и переломов (Cruz-Jentoft A. J., 2019; Yeung S. S.Y., 2019; Chen H., 2020). Нередко падения, частота которых варьирует от 28,4% до 56,6% случаев у людей старшего возраста (Ильницкий А. Н., 2011; Сафонова Ю. А., 2016; Киселева Г. В., 2019; Pirrie M., 2020; Ткачёва О. Н., 2020) приводят к появлению боязни упасть и развитию переломов (Laveda'n A., 2018). Клинически значимыми являются переломы тел позвонков, возникающие в 22,7–47,2% случаев и переломы проксимального отдела бедренной кости (ПОБК), развивающиеся в 37–58% случаев у пациентов с СП (Iolascon G., 2013; Hong W., 2015; Hida T., 2016; Steihaug O. M., 2017; Takahashi K., 2018). Учитывая высокую распространенность падений и переломов, во многих странах мира были разработаны программы по их профилактике на основе изученных факторов риска (Dionyssiatis Y., 2012), среди которых в настоящее время большое внимание уделяется нарушению сна, зрения, слуха, появлению депрессии (Sousaa L. M. M., 2016; Ткачева О. Н., 2017).

Выявление пациентов с нарушением способности сохранять и удерживать равновесие (постуральный баланс) является необходимой мерой профилактики падений. Существуют различные функциональные тесты для оценки постурального баланса, которые могут быть дополнены инструментальным методом исследования с помощью компьютерной стабилотрии (Muir J. W., 2013; Namacher D., 2013; Wiesmeier I. K., 2015).

Остаются открытыми вопросы о роли гиповитаминоза D, частота которого наблюдается в 36–80% случаев (Торопцова Н. В., 2005; Каронова Т. Л., 2013; Сафонова Ю. А., 2018; Суплотова Л. А., 2019; Amrein K., 2020; Mogire R. M., 2020) в снижении функции скелетных мышц (Matheї C., 2013; Granic A., 2017; Aspell N., 2019) и повышении риска падений и переломов (Boersma D., 2012; Barbour K. E., 2012; Holvik K., 2013; Annweiler C., 2015; Neo J. J., 2016; Ginsberg C., 2018; Aloia, J. F., 2019; Wang, N., 2020), об эффективности проводимой терапии витамином D₃ (колекальциферолом) у пациентов с СП (Beaudart C., 2014; Tabrizi R., 2019).

Диагностика СП сложна в связи с тем, что измерение мышечной массы требует наличие специального оборудования – двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или биоэлектрического импеданса. Простые скрининговые инструменты для диагностики СП могут быть удобными в использовании в повседневной общеврачебной практике (Harada H., 2017; Cui M., 2020).

Степень разработанности проблемы. Эпидемиологические исследования свидетельствовали о высокой распространенности СП, которая зависела от алгоритмов диагностики заболевания, используемых в разных странах мира, в частности от применяемых методов измерения мышечной массы, референсных значений для ее оценки, а также медико-демографических и социальных причин, потенциально способных влиять на функцию скелетных мышц (Cruz-Jentoft A. J., 2019). В настоящее время немногочисленные исследования, проведенные в РФ, не позволяют в полной мере оценить частоту и факторы риска СП у людей пожилого и старческого возраста в России (Жабоева С. Л., 2014; Богат С. В., 2014).

Сложность и многообразие патогенетических механизмов СП не дала возможность установить, какие именно биомаркеры в большей степени связаны с СП, поэтому необходим поиск тех показателей, которые могут быть применены в реальной клинической практике (Léger V., 2008; Hofmann M., 2016; Vano G., 2017; Tuttle C. S. L., 2020; Tang T., 2020; Bayraktar E., 2020).

Коморбидные состояния в сочетании со старением организма приводят к снижению мобильности, активности в повседневной жизни, появлению психологических проблем, которые существенно снижают КЖ людей старшего возраста (Kalinková M., 2017). Для оценки состояния здоровья лиц с СП был разработан международный опросник SarQoL (Beaudart C., 2015). Для дальнейшего его использования на российской популяции людей необходимо провести языковую и культурную адаптацию и валидацию. Усталость у пациентов с СП определялась исходя из жалоб и не оценивалась с помощью специфических опросников.

Для оценки тяжести коморбидности у людей старшего возраста применялись различные опросники и шкалы, смертность изучалась только в ходе длительного наблюдения, однако у лиц с СП этому вопросу посвящено недостаточно исследований (Vetrano D. L., 2014; Veronese N., 2019).

Падения и переломы являются наиболее частым событием у людей пожилого и старческого возраста, частота которых хорошо изучена на популяции пациентов с остеопорозом в РФ (Лесняк О. М., 2018), в тоже время у лиц с СП этому вопросу не уделялось внимание.

Литературные источники демонстрируют целесообразность применения метода компьютерной стабилотрии для выявления особенностей нарушения регуляции постурального баланса у людей с разной патологией (Muir J.W., 2013; Namacher D., 2013; Wiesmeier I. K., 2015), но нет исследований по его использованию у пациентов с СП.

В настоящее время не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата для лечения СП, данные по применению колекальциферола с целью улучшения функции скелетных мышц (Antoniak A. E., 2017; Rosendahl-Riise H., 2017), снижению частоты падений и переломов носят противоречивый характер (Murad M. H., 2011; Gillespie L. D., 2012; Bischoff-Ferrari H. A., 2016; Khaw K.T., 2017; Ginde A. A., 2017; Smith L. M., 2017; Bolland M. J., 2018; Thanapluetiwong S., 2020).

Опросник SARC-F, применяемый как первый инструмент в алгоритме диагностики СП показал свою низкую чувствительность, которая составила 21,5–35,5% (Ida S., 2018), поэтому необходима разработка других скрининговых методов диагностики СП (Harada H., 2017).

Изучение клинических факторов и биомаркеров СП позволит разработать алгоритм диагностики заболевания, направленный на улучшение выявляемости и тактики ведения пациентов с СП пожилого и старческого возраста.

Цель исследования – разработать алгоритм диагностики саркопении на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования людей в возрасте 65 лет и старше, определить вклад болезни в развитие неблагоприятных исходов.

Задачи исследования:

1. Определить частоту саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше и установить факторы, связанные с ее наличием.
2. Изучить качество жизни и психологическое состояние пациентов с саркопенией с помощью общих опросников EQ-5D, SF-36, FACIT-F и HADS, провести языковую и культурную адаптацию и валидацию специфического опросника SarQol.
3. Определить частоту и изучить факторы риска неблагоприятных исходов саркопении, таких как падения и переломы, оценить вероятный риск смерти по индексу коморбидности Charlson.
4. Выявить особенности нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с саркопенией с помощью компьютерной стабиллометрии и разработать модель оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста.
5. Определить взаимосвязь между саркопенией и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и установить факторы формирования дефицита витамина D.
6. Оценить влияние витамина D₃ с использованием разных режимов дозирования на функцию скелетных мышц и частоту падений и переломов.
7. Разработать скрининговый метод диагностики саркопении у людей старшего возраста на основе изученных клинических факторов и биологических маркеров болезни.

Научная новизна исследования. Впервые в РФ у людей 65 лет и старше определена частота СП в разных возрастных группах и установлены независимые от возраста факторы, связанные с наличием заболевания.

Проведена языковая и культурная адаптация и валидация специфического опросника SarQol, предназначенного для оценки качества жизни пациентов пожилого возраста с СП с целью его применения в России, который в последствии был зарегистрирован на сайте международной организации Sarcopenia and Quality of Life (URL: <http://www.sarqol.org>).

Впервые применен опросник FACIT-F у пациентов с СП, с помощью которого продемонстрирована высокая частота синдрома усталости у них, что позволило включить его в алгоритм скрининга заболевания у людей старшего возраста.

Впервые у пациентов с СП проведена оценка вероятного риска смерти с помощью индекса коморбидности Charlson и определена тяжелая степень коморбидности.

Впервые на российской выборке людей в возрасте 65 лет и старше установлена связь СП с частотой падений и переломов как неблагоприятных исходов заболевания и определены независимые от возраста факторы риска падений.

Разработана математическая модель оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста на основе показателей стабิโลграммы при проведении компьютерной стабилотрии, впервые выявлены особенности нарушения регуляции постурального баланса у людей с СП.

Установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и снижением мышечной силы и физической работоспособности, а также увеличением частоты падений и переломов у пациентов с СП, выявлены факторы, связанные с низким уровнем витамина D у людей 65 лет и старше.

Дано научное обоснование необходимости приема колекальциферола у людей с низким его статусом с целью улучшения функции скелетных мышц и снижении частоты падений и переломов.

На основании клинико-лабораторных данных разработан и запатентован скрининговый метод диагностики СП у людей пожилого и старческого возраста, позволяющий с 90%-й точностью выявлять заболевание (патент на изобретение № 2666119, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 05 сентября 2018 года).

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлена высокая частота СП в разных возрастных группах и ее исходах, таких как падения и переломы. Установлены данные о факторах риска СП, среди которых значимыми были ИМТ менее 24 кг/м², дефицит витамина D, гипопроотеинемия, повышение С-реактивного белка, снижение скорости клубочковой фильтрации, тяжесть коморбидности, что следует учитывать при организации профилактических программ.

Получены данные о том, что опросник FACIT-F позволяет выявить степень выраженности усталости у пациентов с СП как основного проявления заболевания. Индекс коморбидности Charlson может быть использован для оценки степени тяжести сопутствующих заболеваний у пациентов с СП, а также для расчета вероятного риска смерти.

Установлено, что валидированный специфический опросник SarQo1 дает возможность оценить ловкость, способность к передвижению и поддержания равновесия, а также наличие слабости в мышцах и усталости у пациентов с СП в возрасте 65 лет и старше.

Получены данные о влиянии приема колекальциферола у людей пожилого и старческого возраста с гиповитаминозом D на улучшение функции скелетных мышц и снижение риска падений, что является обоснованным методом терапии при составлении индивидуальной программы по профилактике падений у людей пожилого и старческого возраста в соответствии с клиническими

рекомендациями МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста».

Разработанный скрининговый метод диагностики СП на основе изученных клинических факторов и биомаркеров позволит врачам улучшить выявляемость заболевания и проводить мероприятия, направленные на его профилактику.

Оценка риска падений с применением математической модели на основании показателей стабиллограммы при проведении компьютерной стабиллометрии поможет решить одну из задач федерального проекта «Старшее поколение», разработанного в соответствии с Указом президента РФ от 07.05.2018 г № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года», целью которого является создание и реализация программы системной поддержки и повышения КЖ граждан старшего поколения, заключающуюся в разработке и внедрения в практику во всех субъектах РФ комплекса мер, направленных на профилактику падений и переломов.

Методология и методы исследования. Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения частоты, факторов риска, нарушения постурального баланса и исходов СП, эффективности нативных форм витамина D₃ в улучшении функции скелетных мышц у людей пожилого и старческого возраста.

Были включены 1035 человек, у которых проведено анкетирование с помощью 9 различных опросников и шкал и определение мышечной силы. Затем методом случайных чисел были отобраны лица для проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с целью определения мышечной массы. Необходимое число пациентов было рассчитано по статистической формуле с известной генеральной совокупностью $n = 1035$ и мощностью исследования 85%. В результате из когорты включенных пациентов была сформирована репрезентативная выборка в 230 человек для решения поставленных задач, которая по социально-демографическим характеристикам и частоте выявленной низкой мышечной силы (64,8% и 68,8% соответственно), как ведущего диагностического критерия СП была статистически представительной генеральной совокупности ($n = 1035$).

Лабораторное обследование, ДРА и компьютерная стабиллометрия выполнялись у 230 человек, принявших участие в одномоментном исследовании.

В проспективном когортном исследовании у 202 пациентов проводилась коррекция гиповитаминоза D с использованием разных схем и режимов дозирования витамина D₃ согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) с последующим измерением уровня витамина D через 3 и 12 месяцев и оценкой функции скелетных мышц через 12 месяцев терапии. Выполнен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 10 Лиц. VXXR310F964808FA-V) с проведением корреляционного, логистического и робастного регрессионного анализа и построения классификационных деревьев.

Положения, выносимые на защиту:

1. Саркопения является распространенным заболеванием скелетных мышц, ассоциированное с возрастом, выявляющееся у 28,7% людей 65 лет и старше, способных к самообслуживанию.
2. Основными факторами, связанными с наличием саркопении не зависимо от возраста являются ИМТ менее 24 кг/м², дефицит витамина D, гипопротеинемия, повышение С-реактивного белка, снижение скорости клубочковой фильтрации, тяжесть коморбидности.
3. Качество жизни пациентов с саркопенией наиболее полно характеризует специфический опросник SarQoL, который отражает степень нарушения функции скелетных мышц и физической активности.
4. Саркопения является независимым фактором риска неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, ухудшение качества жизни и повышение риска смерти, которые можно прогнозировать.
5. Коррекция дефицита и недостаточности витамина D с помощью разных схем и режимов дозирования витамина D₃ позволяет улучшить функцию скелетных мышц и снизить частоту падений и переломов через 12 месяцев терапии.
6. Математическая модель с включением таких факторов риска, как число падений за предшествующий год, тяжесть усталости, ИМТ и уровень С-реактивного белка является надежным скрининговым методом, который позволяет с 90% точностью диагностировать саркопению.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах, в том числе в виде постерных и устных докладов: Международная школа по гериатрии и геронтологии, (Санкт-Петербург, 2014), Международная конференция EVIDAS (Варшава, 2015), Европейский конгресс ревматологов EULAR (Мадрид, 2017; Амстердам, 2018; Мадрид, 2019, Virtual, 2020), Международный семинар по витамину D Workshop on vitamin D (Барселона, 2018), Международный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным болезням WCO-IOF-ESCEO (Краков, 2018; Париж, 2019, Virtual, 2020), Международный конгресс Европейского медицинского общества гериатров EuGMS (Краков, 2019; Virtual, 2020), Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Москва, 2013; Казань, 2016; Ярославль, 2020), Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2013, 2016, 2017, 2018, 2019, 2021), Всероссийский терапевтический конгресс с международным

участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022), Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015), Съезд ревматологов России (Москва, 2017), Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016, 2017), Евразийский конгресс ревматологов (Москва, 2018), Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета в ревматологии» (Москва, 2019), Конгресс «Гериатрическая медицина в XXI веке. Состояние и перспективы» (Санкт-Петербург, 2021 г), VI Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием (Москва, 2022), Научно-практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной» (Москва, 2015, 2016), Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2017, 2018, 2019), Всероссийская Школа Ревматологов им. Акад. В.А. Насоновой (Москва, 2018), Научно-практическая конференция Школа неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа (Сестрорецк, 2018), Конференция Российской ассоциации по остеопорозу (Санкт-Петербург, 2019), Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию образования ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, 2021).

Первичная экспертиза работы проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (протокол № 10 от 26.04.2022 г).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс клинических отделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской гериатрический медико-социальный центр», федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 78». Материалы исследования используются в учебном процесс кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в научном процессе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Изданы 4 главы в руководствах и рекомендациях: клиническая ревматология (3-е издание), национальное руководство по гериатрии, национальное руководство для врачей по остеопорозу, рекомендации Российской Ассоциации по остеопорозу по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом и 5 учебных пособий для

врачей: «Профилактика преждевременного старения», «Синдром падений у лиц пожилого возраста», «Старческая астения и саркопения: методы верификации и оценка степени нарушений», «Саркопения в пожилом и старческом возрасте: факторы риска, профилактика», «Методы и способы диагностики саркопении у людей пожилого и старческого возраста».

Личный вклад автора. Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных изучению частоты, факторов риска, механизмов нарушения постурального баланса и исходов СП, эффективности нативных форм витамина D₃ в улучшении функции скелетных мышц у людей пожилого и старческого возраста. Была сформулирована цель и определены задачи исследования, разработан дизайн и методология исследования для проведения научной работы. Диссертант осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом, проводил функциональные тесты и инструментальные исследования, такие как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) по программе «Total Body», компьютерная стабилметрия и динамометрия, обрабатывал результаты 9 опросников и шкал, используемых для выполнения научной работы. Автор принимал активное участие в языковой и культурной адаптации и валидации специфического опросника качества жизни SarQoL. Была разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных, которые были обобщены, проанализированы, сопоставлены с результатами других авторов, что нашло отражение в разделе обсуждения. Сформулированы выводы и практические рекомендации для последующего клинического использования, внедрения их в практическую деятельность и в образовательный процесс. Доля участия автора в сборе информации составила 100 %, в статистической обработке данных – более 80%, в интерпретации и анализе полученных результатов – 100%. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 90%.

Информация о публикациях. По материалам диссертационного исследования опубликовано 65 печатных работ, в том числе 20 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, из них 12 статей в журналах, входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline; 4 главы в руководствах и рекомендациях, 5 учебных пособий для врачей, получен 1 патент на изобретение № 2666119 зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 05 сентября 2018 года.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 226 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами, 22 рисунками и 2 формулами. Список литературы включает 332 источника, из них 44 – отечественных авторов и 288 – иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование посвящено изучению проблемы, связанной с возрастной потерей мышечной массы и функции скелетных мышц, которая приводит к снижению качества жизни пожилых людей, повышению частоты падений и переломов, увеличению риска смерти от всех причин.

В исследование были включены люди в возрасте 65 лет и старше в консультативно-диагностическом центре профилактики остеопороза на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (главный врач – к.м.н. О.В. Инамова) и в лечебно-консультативном отделении СПб ГБУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр» (главный врач – д.м.н. В. Ю. Серпов). Работа являлась частью научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6, УДК 616-002.77 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и одобрена комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 18 от 19.09.2019 г). Пациенты до выполнения всех процедур подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В рамках настоящей работы отсутствовал конфликт интересов, о котором необходимо было сообщить.

Критерии включения:

- 1) амбулаторные пациенты, способные к самообслуживанию и ведению хозяйства;
- 2) возрасте 65 лет и старше.

Выбор порогового значения возраста 65 лет обусловлен низкой частотой СП у людей 60–64 лет (менее 2%) и возможностью проводить сравнительный анализ с результатами зарубежных исследований, в которых изучались пациенты старше 65 лет.

Критерии невключения в исследование:

- 1) лица с когнитивными нарушениями по результатам опросника MMSE (Mini-Mental State Examination) менее 24 балла, не способные понять суть исследования и заполнить опросники;
- 2) пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), инфарктом миокарда, тромбозом глубоких вен/тромбоэмболией легочных артерий, неконтролируемой легочной гипертензией, клинически значимыми нарушениями ритма, мальабсорбцией, целиакией, декомпенсированным сахарным диабетом, гипотиреозом, поражением печени (цирроз любой этиологии) и почек (ХБП С4–5 стадии), онкологическими заболеваниями;
- 3) пациенты с неврологическими заболеваниями со значительным и стойким функциональным дефицитом (инсульт с гемипарезом, травма спинного мозга, мышечная дистрофия, полимиозит, дерматомиозит, миопатия/миозиты, миастения Гравис, болезнь Паркинсона, первичная и

- вторичная периферическая полинейропатия);
- 4) лица с заболеваниями, негативно влияющими на возможность передвижения: переломами нижних конечностей в течение 6 месяцев до начала исследования, иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, остеоартритом 3–4 рентгенологической стадии по классификации Келлгрена и Лоуренса, 3–4 ФК, а также люди после офтальмологических хирургических вмешательств в течение последних 6 месяцев;
 - 5) пациенты, принимавшие лекарственные препараты, влияющие на функцию скелетных мышц и повышающие риск падений: кортикостероиды системного действия, петлевые диуретики, трициклические антидепрессанты, нейролептические средства и транквилизаторы;
 - 6) лица, нуждавшиеся в посторонней помощи для совершения одного или более основных повседневных действий.

Допускались пациенты, использовавшие вспомогательные средства для передвижения (трости).

В исследование скринированы 1087 человек в возрасте 65 лет и старше. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования и структура изучаемых групп пациентов

После обработки опросников MMSE 52 человека, имевшие низкие результаты, были исключены из исследования в соответствии с критериями включения/невключения. В итоге были включены 1035 человек, у которых проведено анкетирование с помощью 9 различных опросников и шкал и измерение мышечной силы. Затем методом случайных чисел были отобраны лица для проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

(ДРА) с целью определения мышечной массы. Необходимое число пациентов было рассчитано по статистической формуле с известной генеральной совокупностью $n = 1035$ и мощностью исследования 85%. В результате из когорты включенных пациентов была сформирована репрезентативная выборка в 230 человек для решения поставленных задач.

Социально-демографическая характеристика включенных в исследование и репрезентативной выборки людей в возрасте 65 лет и старше в Таблице 1.

Таблица 1 – Социально-демографическая характеристика включенных в исследование 1035 людей в возрасте 65 лет и старше и репрезентативной выборки 230, n (%), Me [Q1; Q3]

| Показатель | Выборка пациентов, n = 230 | Включенные в исследование, n = 1035 | p |
|---|----------------------------|-------------------------------------|-------|
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3] | 75 [68; 79] | 75 [68; 79] | 0,217 |
| – 65–74 года | 112 (48,7) | 448 (43,3) | 0,136 |
| – 75–84 года | 101 (43,9) | 481 (46,5) | 0,481 |
| – 85 лет и старше | 17 (7,4) | 106 (10,2) | 0,187 |
| Женщины | 160 (69,6) | 725 (70,0) | 0,886 |
| Мужчины | 70 (30,4) | 310 (30,0) | |
| ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3] | 25,5 [23,7; 30,2] | 25,6 [23,6; 30,1] | 0,634 |
| – недостаточный | 51 (22,2) | 195 (18,8) | 0,248 |
| – нормальный | 66 (28,7) | 307 (29,7) | 0,772 |
| – избыточный | 57 (24,8) | 265 (25,6) | 0,796 |
| – ожирение | 56 (24,3) | 268 (25,9) | 0,628 |
| Мышечная сила, кг, Me [Q1; Q3] | 117 [14; 21] | 17 [14; 21] | 0,286 |
| – менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин | 149 (64,8) | 712 (68,8) | 0,239 |
| Образование | | | |
| – начальное | 13 (5,7) | 54 (5,2) | 0,791 |
| – среднее | 98 (42,6) | 415 (40,1) | 0,483 |
| – высшее | 119 (51,7) | 566 (54,7) | 0,418 |
| Проживание | | | |
| – в семье | 128 (55,7) | 552 (53,3) | 0,524 |
| – одинокое проживание | 102 (44,3) | 483 (46,7) | |
| Статус курения | | | |
| – некурящие | 219 (95,2) | 989 (95,6) | 0,824 |
| – курильщики на момент исследования | 11 (4,8) | 46 (4,4) | |
| Социальный статус | | | |
| – работающие | 26 (11,3) | 116 (11,2) | 0,967 |
| – неработающие на момент исследования | 204 (88,7) | 919 (88,8) | |
| Наличие группы инвалидности | 176 (76,5) | 793 (76,6) | 0,976 |

Выборочная совокупность ($n = 230$) по социально-демографическим характеристикам и частоте выявленной низкой мышечной силы (64,8% и 68,8% соответственно), как ведущего диагностического критерия СП была статистически представительной генеральной совокупности ($n = 1035$), что позволило решить поставленные задачи среди 230 человек.

В представленной выборке было 70 мужчин (30,4%) и 160 женщин (69,6%) в соотношении 1:3. Медиана возраста пациентов составила 75 [68; 79] лет и не различалась среди мужчин и женщин ($p > 0,05$). По возрасту пациенты были разделены на три возрастные группы: 65–74 года 112 человек (48,7%), 75–84 года 101 человек (43,9%) и 85 лет и старше 17 человек (7,4%).

Медиана индекса массы тела (ИМТ) в изучаемой выборке составила 25,5 [23,7; 30,2] кг/м² и существенно не различалась у мужчин и женщин ($p > 0,05$). С одинаковой частотой выявлены лица с недостаточным (22,2%), нормальным (28,7%), избыточным (24,8%) ИМТ и ожирением (24,3%), ($p > 0,05$).

Высшее образование было у 119 обследованных (51,7%), никогда не курили на момент исследования 119 участников (95,2%), одиноко проживали 102 человека (44,3%). О наличии инвалидности сообщили 176 участника (76,5%), большинство которых имели 3 группу, работающих было 26 человек (11,3%).

Представленная выборка людей имела множественную патологию, медиана которой составила 6 [5; 8] заболеваний, контролируемую приемом 3 [2; 4] лекарственных препаратов одновременно.

У всех людей в возрасте 65 лет и старше проведен анализ первичной медицинской документации, других медицинских документов с целью выявления сопутствующих хронических заболеваний. Для оценки общего состояния выполнялся физикальный осмотр с определением тяжести сопутствующих заболеваний в соответствии с критериями включения/невключения, антропометрия с расчетом ИМТ (кг/м²) и измерение объема талии для диагностики висцерального ожирения. Пациенты с жалобами на нарушение зрения, слуха были осмотрены офтальмологом, отоларингологом и сурдологом для подтверждения заболеваний.

Наряду с рутинным общеклиническим и биохимическим обследованием для подтверждения сопутствующих заболеваний и их тяжести в соответствии с критериями включения/невключения, изучались лабораторные маркеры СП: общий белок, С-реактивный белок (СРБ), 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration).

Диагноз СП устанавливали согласно критериям European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). В процессе написания работы в 2018 году были опубликованы обновленные рекомендации Европейской рабочей группы второго созыва (EWGSOP2), в которых применялись те же диагностические компоненты, но с измененными референсными значениями для каждого из них, что позволило провести перерасчет результатов исследования.

Согласно диагностическим критериям EWGSOP2 обследование пациентов начиналось с измерения мышечной силы с помощью кистевого динамометра Jamar-J00105 (Sammons Preston Inc, Боллингтон, США) и при ее снижении менее 16 кг для женщин и 27 кг для мужчин выявляли вероятную СП (Рисунок 2).

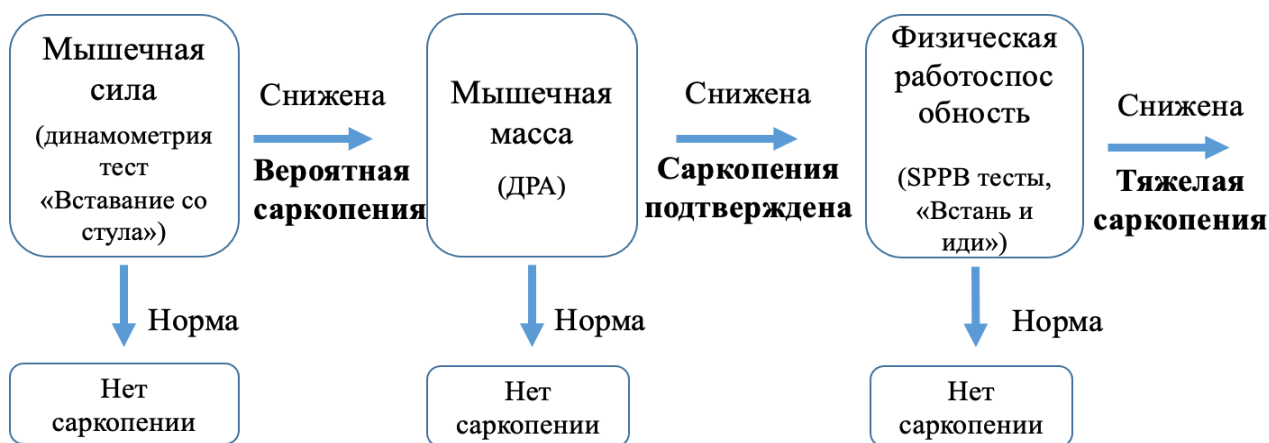


Рисунок 2 – Диагностика саркопении

В дальнейшем проводили оценку мышечной массы на аппарате двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) фирмы HOLOGIC Explorer QDR S/N 90787 Version 12.6.1:3, с последующим расчетом индекса аппендикулярной мышечной массы (ИАММ кг/рост м²), путем деления суммарной мышечной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей в кг на квадрат роста пациента. При снижении ИАММ менее 5,5 кг/м² для женщин и менее 7,0 кг/м² для мужчин подтверждали наличие СП. Тяжесть СП оценивали по результатам функциональных тестов: SPPB тестов (short physical performance battery) и теста «Встань и иди». Значения SPPB тестов менее 9 баллов по общему результату и время, затраченное на выполнение теста «Встань и иди» более 20 секунд свидетельствовали о низкой физической работоспособности.

Коморбидность рассчитывали по индексам коморбидности CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) и Charlson (Charlson comorbidity index), причем чем выше индекс, тем тяжелее коморбидность была установлена. Прогнозируемый риск смерти вычисляли по индексу Charlson, который составлял 12% при отсутствии коморбидности, 26% – при индексе коморбидности 1–2, 52% – при индексе 3–4 и 85% при значении индекса 5 и более. Полипрагмазию расценивали при одномоментном приеме 5 и более препаратов в соответствии с общими принципами фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста (Методические рекомендации под ред. О. Н. Ткачевой, 2019).

Для оценки психического статуса на этапе скрининга применяли опросник MMSE (Mini-Mental State Examination). Качество жизни, психологическое состояние и усталость у пациентов изучали по опросникам: EQ-5D (EuroQoL 5-Dimensions), SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue Scale). Ответы оценивали по 4-х балльной шкале Лайкерта, более высокие показатели отражали лучшее качество жизни. Языковую и культурную адаптацию и валидацию опросника SarQoL (Sarcopenia Quality of Life) проводили в соответствии с методологией исследования КЖ. Уровень

физической активности у пациентов оценивали с помощью опросника IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Особенности нарушения регуляции постурального баланса (сохранение и удержание равновесия) в состоянии покоя (статического равновесия) изучали с помощью метода компьютерной стабилотметрии на электронном устройстве «Стабилотренажёр» ST-150 в соответствии с требованиями к методике исследования (под ред. Д. В. Скворцова, 2010). Показатели стабилотметрии для каждого пациента рассчитывались автоматически компьютерной системой с учетом его возраста, роста и массы тела при проведении проб с открытыми (ОГ) и закрытыми (ЗГ) глазами.

Для поддержания адекватного уровня 25(ОН)D в сыворотке крови пациентам был рекомендован прием витамина D₃ в дозе 2000 МЕ в сутки. Лицам с дефицитом витамина D назначали насыщающие дозы колекальциферола 7000 МЕ в сутки или 50000 МЕ в неделю в течение 8 недель, с недостаточностью – 7000 МЕ в сутки или 50000 МЕ в неделю в течение 4 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ в сутки или 14000 МЕ один раз в неделю, круглогодично согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, (2015). Выбор режима дозирования определялся с учетом предпочтений пациента с целью повышения их приверженности лечению.

Статистическую обработку проводили с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных и связанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна – Уитни, точный критерий Фишера, χ^2) методов. При сравнении трех групп по количественному признаку использовался метод Краскела – Уоллиса. Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова – Смирнова. Нормальность количественных переменных проверяли с помощью теста Шапиро – Вилкоксона. При нормальном распределении данные были представлены в виде средней арифметической (M) \pm стандартное отклонение (σ) или в процентах, при ненормальном – в виде медианы интерквартильного интервала (Me) и 25-й и 75-й перцентили [$Q1$; $Q3$]. Для сравнительного анализа связанных выборок использовался критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$. Корреляцию между непараметрическими переменными определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Для выявления факторов, ассоциированных с СП в группах, рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Многофакторный анализ проводился с использованием методов логистического регрессионного анализа, робастного регрессионного анализа и построения классификационных деревьев.

С целью оценки эффективности вмешательства сравнивались изменения Δ , произошедшие в группах. Изменения Δ выражены через среднюю и 95%-й ДИ. Статистическая разница изменений Δ оценивалась параметрическими (тест Стьюдента для несвязанных выборок) и непараметрическими методами (Манна

– Уитни) в зависимости от нормальности распределения. Для определения внутренней согласованности доменов опросника проводили вычисление коэффициента α Кронбаха. Конструктивную достоверность опросника определяли путем измерения конвергентной и дивергентной валидности. Внутрикласовый коэффициент корреляции (ICC) вычисляли для проверки надежности опросника, при его значениях более 0,7 надежность модели считалась хорошей. Для создания математической модели использовали логистический регрессионный анализ и статистику Вальда. Анализ диагностической точности осуществляли путем оценки чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, построения характеристической кривой (ROC-анализ) и оценки площади под ROC-кривой (AUC).

При обработке результатов исследования использовали программу Statistica for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V).

Результаты исследования. Вероятная СП установлена у 64,8% людей старшего возраста, подтвержденная СП – у 28,7%, тяжелая СП наблюдалась у 21,3% человек. Частота СП увеличивалась с 19,6% в возрасте 65–74 лет до 52,9% после 85 лет ($p < 0,05$). СП встречалась с одинаковой частотой у женщин и мужчин (28,1% и 30,0% соответственно, $p = 0,773$).

Факторы, связанные с наличием саркопении. Оценка факторов, связанных с наличием СП при проведении однофакторного анализа показала, что возраст, ИМТ менее 25 кг/м^2 , коморбидность, рассчитанная по индексу Charlson, а также лабораторные показатели, такие как витамин D, общий белок, СРБ, расчетная СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ связаны с наличием СП у людей в возрасте 65 лет и старше ($p < 0,05$).

В исследуемой выборке пациентов медиана хронических заболеваний составила 6 [5; 8] болезней. Число сопутствующих болезней не различалось как у пациентов с СП, так и тех, у кого СП не была выявлена (6 [5; 8] и 6 [5; 9]) соответственно, $p = 0,37$). Медиана количества принимаемых одновременно лекарственных средств составила 3 [2; 4] препарата и не различалась у пациентов с СП и без СП (3 [2; 4] и 3 [2; 4] соответственно, $p = 0,65$). Болезни системы кровообращения, пищеварения, органов дыхания, костно-мышечной системы, в том числе постменопаузальный остеопороз и остеоартрит крупных суставов встречались с одинаковой частотой в обеих группах ($p > 0,05$), а ожирение у пациентов СП выявлялось реже по сравнению с лицами, у которых СП не была диагностирована (3,0% и 39,6% соответственно, $p < 0,05$).

При проведении бисериального корреляционного анализа установлена связь между коморбидностью по индексу Charlson и мышечной силой, мышечной массой, рассчитанной по ИАММ, а также физической работоспособностью по результатам SPPB тестов ($\rho = -0,274$, $p < 0,0001$ и $\rho = -0,234$, $p < 0,0001$, $\rho = -0,316$, $p < 0,0001$ соответственно). Не было выявлено связи между диагностическими компонентами СП и постменопаузальным остеопорозом и остеоартритом крупных суставов, а также приемом гипотензивных препаратов и статинов ($p > 0,05$).

Факторы, связанные с наличием саркопении изучались с помощью различных методов многофакторного анализа. Был применен робастный регрессионный метод с расчетом по Хуберу, который позволяет учитывать количественные и дихотомические показатели и оценивать те, распределение значений которых отличается от нормального (Таблица 2).

Таблица 2 – Связь между мышечной силой, аппендикулярной мышечной массой, физической работоспособностью и факторами, ассоциированными с наличием саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше, полученная при робастном регрессионном анализе

| Показатель | Регрессионный коэффициент b | Нижняя граница 95% ДИ для b | Верхняя граница 95% ДИ для b | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
| Мышечная сила, кг | | | | |
| – ИМТ, кг/м ² | 0,143 | 0,025 | 0,312 | 0,005 |
| – Коморбидность по индексу Carlson | -0,388 | -0,757 | -0,019 | 0,039 |
| – 25 (ОН)D, нг/мл | 0,057 | 0,002 | 0,128 | 0,015 |
| – Общий белок, г/л | 0,026 | 0,013 | 0,145 | 0,006 |
| – СРБ, мг/л | -0,107 | -0,225 | -0,093 | 0,027 |
| – СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 0,020 | -0,017 | 0,057 | 0,028 |
| Мышечная масса по ИАММ, кг/м ² | | | | |
| – Коморбидность по индексу Carlson | -0,129 | -0,142 | -0,116 | < 0,0001 |
| – SPPB тест, балл | 0,018 | 0,004 | 0,033 | 0,0148 |
| – Тест «Встань и иди», с | -0,038 | -0,053 | -0,023 | < 0,0001 |
| Физическая работоспособность по SPPB тестам, балл | | | | |
| – ИМТ, кг/м ² | 0,061 | 0,024 | 0,128 | 0,006 |
| – Физическая активность по IPAQ, балл | 0,112 | 0,001 | 0,224 | 0,049 |
| – Коморбидность по индексу Carlson | -0,343 | -0,565 | -0,122 | 0,0025 |
| – 25 (ОН)D, нг/мл | 0,034 | 0,009 | 0,077 | 0,018 |
| – Общий белок, г/л | 0,062 | 0,050 | 0,073 | 0,007 |
| – СРБ, мг/л | -0,086 | -0,157 | -0,016 | 0,017 |
| – СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 0,016 | 0,006 | 0,037 | 0,006 |

Установлено, что ИМТ менее 25 кг/м², тяжелая коморбидность по индексу Carlson, низкие уровни витамина D, общего белка, высокие концентрации СРБ в сыворотке крови и низкая расчетная СКФ оказались значимыми факторами низкой мышечной силы и физической работоспособности, а гиподинамия ассоциировалась только с низкой физической работоспособностью ($p < 0,05$). Вместе с тем низкая мышечная масса, рассчитанная по ИАММ, связана с тяжелой коморбидностью и низкой функцией скелетных мышц по результатам SPPB тестов и теста «Встань и иди» ($p < 0,05$).

Для определения принципиально значимых пороговых значений факторов, ассоциированных с СП, был использован метод построения классификационных деревьев, который позволил установить ассоциации СП у людей в возрасте 78 лет и старше с ИМТ менее 24 кг/м², коморбидностью по индексу Carlson 5 и

более баллов, с уровнем 25 (ОН)D менее 21 нг/мл, СРБ 6 мг/л и более, общего белка менее 65 г/л в сыворотке крови и расчетной СКФ менее 62 мл/мин/1,73 м².

В дальнейшем в качестве многофакторного анализа выбрана модель бинарной логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной использован дихотомический показатель наличие/отсутствие саркопении, а независимыми – все показатели, которые были статистически значимы при однофакторном анализе (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинические факторы и лабораторные маркеры, ассоциированные с наличием саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше, полученные при логистическом регрессионном анализе

| Переменные в уравнении | Регрессионный коэффициент b | ОШ Exp (b) | 95% ДИ для Exp(b) | p |
|---|-----------------------------|------------|-------------------|---------|
| Возраст 78 лет и старше | 0,665 | 1,944 | 0,722–5,231 | 0,1880 |
| ИМТ менее 24 кг/м ² | 1,697 | 5,459 | 1,939–15,369 | 0,0013 |
| Тяжелая коморбинность по индексу Charlson | 1,729 | 5,178 | 1,597–14,128 | 0,0030 |
| 25 (ОН)D менее 21 нг/мл | 2,125 | 4,989 | 1,321–12,626 | 0,0420 |
| Общий белок менее 65 г/л | 2,148 | 8,567 | 2,658–27,617 | 0,00032 |
| СРБ 6 мг/л и более | 2,659 | 14,279 | 3,511–58,071 | 0,00020 |
| СКФ менее 62 мл/мин/1,73 м ² | 2,494 | 12,108 | 3,944–37,170 | 0,00001 |

Вероятность СП была выше у людей с ИМТ менее 24 кг/м² (ОШ = 5,459; 95% ДИ 1,939–15,369; p = 0,0013), тяжелой коморбидностью, рассчитанной по индексу Charlson (ОШ = 5,178; 95% ДИ 1,597–14,128; p = 0,0030), и такими лабораторными показателями, как уровень 25 (ОН)D менее 21 нг/мл (ОШ = 4,989; 95% ДИ 1,321–12,626; p = 0,0420), общего белка менее 65 г/л (ОШ = 8,567; 95% ДИ 2,658–27,617; p = 0,00032), СРБ 6 мг/л и более (ОШ = 14,279; 95% ДИ 3,511–58,071; p = 0,00020) в сыворотке крови и расчетной СКФ менее 62 мл/мин/1,73 м² (ОШ = 12,108; 95% ДИ 3,944–37,170; p = 0,00001).

Качество жизни и психологическое состояние пациентов с саркопенией. Качество жизни у пациентов с СП и без СП оценивали с помощью различных опросников и шкал (Таблица 4).

Общий индекс КЖ людей, оцененный с помощью опросника EQ-5D, в среднем составил 0,65±0,21 балла и не различался в группе пациентов с СП и без нее (0,66±0,22 балла и 0,64±0,21 балла соответственно, p = 0,28). Индекс EQ-ВАШ в среднем составил 55,22±16,86 мм и был сопоставим у пациентов с СП и лицами, у которых СП не была выявлена (53,91±14,14 мм и 56,53±16,56 мм соответственно, p = 0,27). Анализ каждого домена опросника EQ-5D позволил установить, что умеренные и выраженные нарушения подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, боль/дискомфорт,

тревога/депрессия встречались с одинаковой частотой у пациентов с СП и без нее ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Показатели шкал EQ-5D, SF-36, HADS и FACIT-F у пациентов в зависимости от наличия саркопении, n (%), $M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]

| Показатель | Пациенты с саркопенией (n = 66) | Пациенты без саркопении (n = 164) | p |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Индекс EQ-5D, балл, $M \pm \sigma$ | 0,66 \pm 0,22 | 0,64 \pm 0,21 | 0,284 |
| Шкала EQ-ВАШ, мм, $M \pm \sigma$ | 53,91 \pm 14,14 | 56,53 \pm 16,56 | 0,265 |
| Общий показатель SF-36, балл, $M \pm \sigma$ | 48,76 \pm 9,72 | 51,4 \pm 9,48 | 0,435 |
| Тревога, HADS, балл, Me [Q1; Q3] | 8 [6; 10] | 7,5 [6; 8] | 0,68 |
| Депрессия, HADS, балл, Me [Q1; Q3] | 7 [6; 8] | 8 [7; 8] | 0,56 |
| Усталость, FACIT-F, балл, Me [Q1; Q3] | 25,1 [22,1; 29,2] | 39,8 [36,4; 42,4] | < 0,001 |

Оценка КЖ с помощью опросника SF-36 показала, что у пациентов с СП средний уровень физического функционирования был ниже по сравнению с лицами без СП (43,41 \pm 9,82 балла против 57,62 \pm 8,41 балла, $p < 0,01$). По остальным доменам и общему баллу опросника SF-36 не было выявлено различий в обеих группах ($p > 0,05$).

Состояние от субклинической до клинически выраженной тревоги и депрессии испытывали с одинаковой частотой пациенты с СП и без нее ($p > 0,05$), общий балл опросника HADS не различался в обеих группах ($p > 0,05$).

Учитывая отсутствия различий в частоте тревоги и депрессии у пациентов с СП и без нее, дополнительно был проведен анализ психологического состояния в разных возрастных группах, а также у мужчин и женщин, который показал, что разная степень выраженности тревоги и депрессии увеличивалась с возрастом в обеих группах с одинаковой частотой и не зависела от пола людей ($p > 0,05$).

Медиана общего счета усталости по шкале FACIT-F составила 32,5 [29,1; 35,3] балла, при этом у пациентов с СП она была ниже по сравнению с пациентами без СП (25 [22,1; 29,2] балла против 39,8 [36,4; 42,2] балла, $p < 0,001$). Выраженная усталость (менее 30 баллов) у пациентов с СП встречалась чаще по сравнению с лицами без СП (75,8% и 26,2% соответственно, $p < 0,001$). Расчет относительного риска позволил установить, что у пациентов с СП выраженная усталость развивалась в 2,89 (95% ДИ 2,16–3,86) раза чаще по сравнению с лицами без СП ($p < 0,001$), при этом состояние тревоги и депрессии не ассоциировалось с наличием СП ($p > 0,05$).

С целью возможного использования опросника FACIT-F для скрининга пациентов с СП проведен ROC-анализ с определением площади под кривой AUC (Area Under Curve), показавший хорошее качество диагностического метода (AUC = 0,726; 95% ДИ 0,627–0,826; $p < 0,0001$), чувствительность которого составила 76%, специфичность – 73%, диагностическая точность – 74%.

В 2017 году был разработан международный опросник SarQoL (Sarcopenia Quality of Life), позволяющий оценить КЖ людей пожилого возраста с СП и для его применения в России необходимо было провести языковую и культурную адаптацию и проверку психометрических свойств (валидацию) в соответствии с методологией исследования КЖ.

С этой целью 100 пациентов, медиана возраста которых составила 75 [68; 78] лет, случайно отобранных методом конвертов из 230 пациентов, были разделены на две группы: 50 участников с диагностированной СП и 50 участников, у которых СП не была выявлена. Пациенты обеих групп не различались по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Опросник состоял из 7 доменов, составленного из 22 вопросов. Выявлена высокая внутренняя согласованность всех доменов, α Кронбаха составил 0,924, которая сохранялась при последовательном удалении доменов по одному. Конструктивная достоверность опросника SarQoL с опросниками SF-36 и EQ-5D проводилась с применением корреляционного метода, который показал, что все домены имели значимую положительную корреляцию с общим показателем SarQoL в диапазоне от $r = 0,37$, $p = 0,0083$ (домен «Досуг») до $r = 0,92$, $p < 0,001$ (домен «Повседневная деятельность»). Была обнаружена корреляционная связь умеренной силы между опросником SarQoL и некоторыми доменами анкеты SF-36, имевших аналогичные характеристики КЖ (конвергентная валидность), включая физическое функционирование ($r = 0,63$, $p < 0,0001$), оценку общего состояния здоровья ($r = 0,40$, $p = 0,0045$), ролевое физическое функционирование ($r = 0,39$, $p = 0,0046$), а также вопросами EQ-5D, связанными с подвижностью ($r = 0,53$, $p < 0,0001$) и привычной повседневной деятельностью ($r = 0,54$, $p < 0,0001$). Слабая, но достоверная корреляция была выявлена между доменами SarQoL и доменом анкеты SF-36 «Жизненная активность» ($r = 0,29$, $p = 0,042$). Также были найдены корреляционные связи между опросником SarQoL и доменами опросников SF-36 и EQ-5D, которые имели разные характеристики КЖ (дивергентная валидность), такие как социальное функционирование при сравнении с опросником SF-36 ($r = 0,34$, $p = 0,02$), а также уход за собой ($r = 0,53$, $p < 0,0001$), тревога/депрессия ($r = 0,53$, $p < 0,0001$), боль/дискомфорт ($r = 0,52$, $p < 0,0001$) при сравнении с опросником EQ-5D. При повторном заполнении опросника SarQoL пациентами с СП через 2 недели выявлено хорошее согласие между первым и повторным тестом, внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC) составил 0,935 (95% ДИ 0,91–0,96). Самый низкий ICC получен для домена «Досуг» (ICC 0,73; 95% ДИ 0,58–0,88), результат которого был достаточно приемлемым. В ходе исследования не было получено доменов с минимальным и максимальным количеством баллов. Анализ ROC кривых и значений AUC показал очень хорошую диагностическую значимость общего показателя SarQoL (AUC = 0,876; 95% ДИ 0,796–0,956; $p < 0,0001$) и почти всех доменов КЖ у пациентов с СП (AUC варьировал от 0,832 до 0,876) за исключением домена «Досуг» (AUC = 0,665). В соответствии с полученными данными чувствительность модели составила 82,0%, специфичность – 80,8%, точность – 81,4%.

По завершению процедуры валидации проведена оценка среднего балла общего показателя и каждого домена опросника SarQoL у пациентов с СП и без нее (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели доменов опросника SarQoL в зависимости от наличия саркопении, $M \pm \sigma$

| Показатель | Пациенты с саркопенией (n = 50) | Пациенты без саркопении (n = 50) | p* |
|---|---------------------------------|----------------------------------|---------|
| SarQol D0 – Общий показатель, балл | 50,65±14,23 | 75,10±14,46 | < 0,001 |
| SarQol D1 – Физическое и психическое здоровье | 54,56±15,56 | 77,62±15,71 | < 0,001 |
| SarQol D2 – Способность к передвижению | 42,89±20,41 | 73,07±23,09 | < 0,001 |
| SarQol D3 – Состав тела | 49,50±13,19 | 69,39±18,69 | < 0,001 |
| SarQol D4 – Функциональность | 58,65±15,90 | 81,86±15,23 | < 0,001 |
| SarQol D5 – Повседневная деятельность | 45,18±17,00 | 72,14±17,69 | < 0,001 |
| SarQol D6 – Досуг | 32,25±20,82 | 43,80±21,09 | < 0,001 |
| SarQol D7 – Страх | 79,25±12,53 | 91,59±12,31 | < 0,001 |
| <i>Примечание</i> – * – значимость критерия Манна – Уитни | | | |

В исследуемой выборке пациентов медиана общего показателя КЖ составила 63,12±18,83 балла, при этом у пациентов с СП она была ниже, чем у пациентов без СП (50,65±14,23 балла против 75,10±14,46 балла, $p < 0,001$). Средний балл всех доменов опросника был ниже у пациентов с СП по сравнению с лицами без СП ($p < 0,001$).

В дальнейшем проведен корреляционный анализ по Спирмену между усталостью по опроснику FACIT-F и КЖ по опроснику SarQoL, который позволил выявить положительные связи между общим баллом по шкале FACIT-F и общим показателем опросника SarQoL ($r = 0,65$, $p < 0,0001$), а также его доменами «Физическое и психическое здоровье» ($r = 0,54$, $p < 0,0001$), «Способность к передвижению» ($r = 0,59$, $p < 0,0001$), «Функциональность» ($r = 0,62$, $p < 0,0001$), «Повседневная деятельность» ($r = 0,48$, $p = 0,0023$), «Состав тела» ($r = 0,38$, $p = 0,0045$), «Функциональность» ($r = 0,51$, $p < 0,0001$), «Досуг» ($r = 0,38$, $p = 0,0034$), «Страх» ($r = 0,32$, $p = 0,0054$).

Неблагоприятные исходы саркопении. Одним из неблагоприятных исходов СП представляют собой падения. У людей в возрасте 65 лет и старше падения в течение 12 месяцев до начала анкетирования выявлены в 45,2% случаев. У лиц с диагностированной СП они случались чаще по сравнению с лицами без СП (90,9% против 26,8%, $p < 0,001$). Частота падений у пациентов с СП увеличивалась с возрастом и в 75 лет и старше каждый имел по крайней мере один случай падений в течение года. Пациенты с СП в возрасте 65–74 лет чаще падали на улице и в транспорте (85,1%), а в возрасте 85 лет и старше – дома

(89%). В возрасте 65–74 лет падения случались преимущественно зимой и весной в дневные и вечерние часы, а 85 лет и старше – летом, в ночное или утреннее время ($p < 0,01$). В 85,7% случаев причиной падений стали спотыкание или поскользывание, в 10,2% случаев респонденты не смогли указать причину падений, а в 4,1% они сообщили, что их повело в сторону, что привело к падению. Не было выявлено различий в частоте падений у женщин и мужчин с СП (100% и 71,4% соответственно, $p = 0,398$).

При проведении однофакторного анализа связи между СП и падениями показано, что у падавших в течение года пациентов с СП чаще выявлялся ИМТ менее 25 кг/м^2 (88,3%, $p < 0,001$), чаще наблюдалось нарушение сна (81,7%, $p = 0,012$), зрения (51,7%, $p = 0,003$), слуха (76,7%, $p = 0,003$), чаще возникала боязнь упасть (80,0%, $p = 0,021$) и тяжелая коморбидность по индексу Carlson (56,6%, $p = 0,007$) по сравнению с лицами без СП. Во всех возрастных группах у людей с СП количество случаев падений было больше по сравнению с лицами без СП ($p < 0,001$). Пациенты обеих групп не различались по возрасту, полу, социальным характеристикам, статусу курения и уровню физической активности ($p > 0,05$).

Падавшие пациенты с СП и без СП в среднем имели 6 [6; 7] хронических заболеваний. Не было выявлено различий в частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, постменопаузального остеопороза и остеоартрита крупных суставов в обеих группах ($p > 0,05$). Ожирение встречалось реже у падавших людей с СП по сравнению с лицами без СП (3,3% против 47,7%, $p < 0,001$). Все люди вне зависимости от СП в среднем принимали 3 [2; 4] лекарственных препарата одновременно, полипрагмазия выявлена с одинаковой частотой у пациентов с СП и без СП (28,3% и 25,2% соответственно, $p = 0,817$). Гипотензивные препараты пациенты обеих групп принимали с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

Наличие СП у людей старшего возраста повышало риск падений в 2,07 (95% ДИ 1,86–2,30) раза, а при тяжелой СП он увеличивался в 3,02 (95% ДИ 1,79–5,11) раза ($p < 0,001$).

Для выявления связи между падениями и функцией скелетных мышц был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 6).

Таблица 6 – Факторы, связанные с наличием падений у людей в возрасте 65 лет и старше, полученные при логистическом регрессионном анализе

| Переменные в уравнении | Регрессионный коэффициент b | ОШ Exp (b) | 95% ДИ для Exp(b) | p |
|---|-------------------------------|------------|-------------------|---------|
| Мышечная сила менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин | 0,693 | 2,000 | 1,443–2,770 | 0,00003 |
| Результат SPPB тестов менее 9 баллов | 0,329 | 1,389 | 1,007–1,916 | 0,0450 |
| Результат теста «Встань и иди» более 20 с | 0,642 | 1,902 | 1,339–2,701 | 0,00033 |

Низкая мышечная сила повышала вероятность падений в 2,000 (95% ДИ 1,443–2,770) раза ($p = 0,00003$), низкая физическая работоспособность по

результатам SPPB тестов в 1,389 (95% ДИ 1,007–1,916) раза ($p = 0,0450$) и по данным выполнения теста «Встань и иди» в 1,902 (95% ДИ 1,339–2,701) раза ($p = 0,00033$).

Поскольку большинство падений приводит к развитию переломов, проведен анализ их частоты и структуры у людей в возрасте 65 лет и старше с СП и без нее (Рисунок 3).

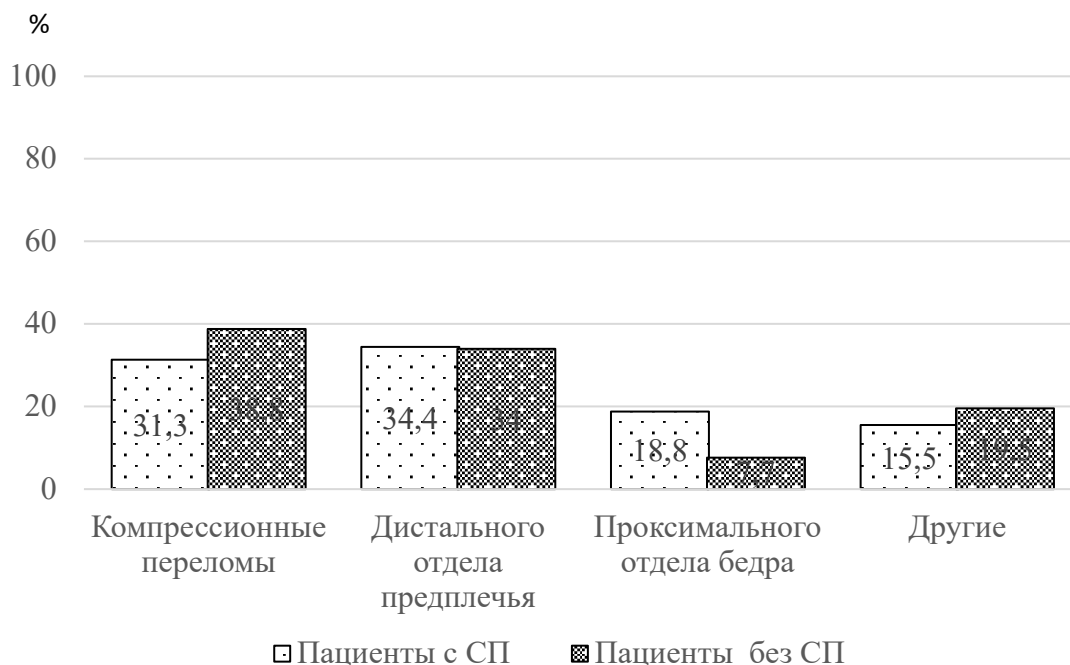


Рисунок 3 – Частота и структура переломов, произошедших в течение предшествующего анкетирования года у пациентов в зависимости от наличия саркопении

Переломы любой локализации в изучаемой выборке людей 65 лет и старше случались в 30,7% случаев в течение 12 месяцев до начала анкетирования. У лиц с СП частота переломов была выше по сравнению с людьми без СП (37,7% против 26,7%, $p < 0,01$) преимущественно за счет переломов проксимального отдела бедренной кости (ПОБК), число которых у пациентов с СП было больше, чем у тех, у кого СП не была диагностирована (18,8% и 7,7% соответственно, $p < 0,01$).

Частота и структура переломов проанализирована в разных возрастных группах. Оказалось, что в возрасте 65–74 лет пациенты с СП по сравнению с лицами без СП чаще сообщали о переломах плечевой кости (50% против 29,3%, $p = 0,02$), ребер (46% против 28,6%, $p = 0,04$), в 75–84 лет о переломах дистального отдела предплечья (72,7% и 57,7% соответственно, $p = 0,03$), а в 85 лет и старше чаще случались переломы ПОБК (66,6% и 37,4%, соответственно, $p < 0,01$).

Наличие СП у людей старшего возраста увеличивало риск переломов любой локализации в 1,52 (95% ДИ 1,01–2,28; $p = 0,049$) раза, а переломов ПОБК в 2,28 (95% ДИ 1,28–4,05; $p = 0,003$) раза.

Проведен сравнительный анализ мышечной массы и функции скелетных мышц у людей в зависимости от наличия переломов (Таблица 7).

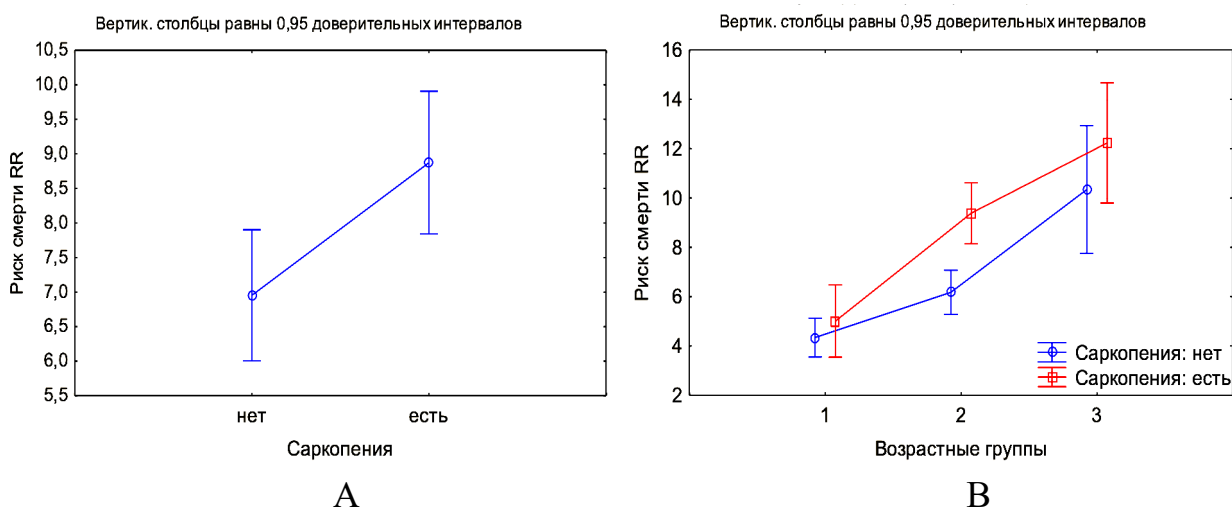
Таблица 7 – Мышечная масса, сила и физическая работоспособность у людей в возрасте 65 лет и старше в зависимости от наличия переломов любой локализации, n (%), Me [Q1; Q3]

| Показатель | Пациенты с переломами (n = 69) | Пациенты без переломов (n = 161) | p |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------|
| Мышечная сила, кг, Me [Q1; Q3] | 16 [13; 19] | 18 [15; 20] | < 0,001 |
| – низкая | 56 (81,2) | 93 (57,8) | |
| – достаточная | 13 (18,8) | 68 (42,2) | < 0,001 |
| ИАММ, кг/м ² , Me [Q1; Q3] | 6 [4; 6] | 7 [4; 6] | 0,092 |
| – низкий | 26 (37,7) | 42 (26,1) | |
| – в норме | 43 (62,3) | 119 (73,9) | 0,078 |
| SPPB тест, балл, Me [Q1; Q3] | 6,5 [3,4; 7,1] | 6,5 [3,5; 7,1] | 0,835 |
| – менее 9 баллов | 56 (81,2) | 131 (81,4) | |
| – 9 баллов и более | 13 (18,8) | 30 (18,6) | 0,971 |
| Тест «Встань и иди», с, Me [Q1; Q3] | 13,3 [11,1; 15,7] | 13,5 [10,9; 15,9] | 0,702 |
| – более 20 с | 48 (69,6) | 109 (67,7) | |
| – 20 с и менее | 21 (30,4) | 52 (32,3) | 0,781 |

У людей с переломами любой локализации медиана мышечной силы была меньше по сравнению с теми, у кого СП не была выявлена (16 [13; 19] кг и 18 [15; 20] кг соответственно, $p < 0,001$). Медиана и уровень ИАММ и физической работоспособности по результатам тестов SPPB и «Встань и иди» не различались у людей обеих групп ($p > 0,05$).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа показано, что у лиц с низкой мышечной силой вероятность переломов любой локализации был выше в 5,507 (95% ДИ 1,222–2,361; $p = 0,0018$) раза.

Используя индекс коморбидности Charlson была проведена оценка риска смерти в зависимости от наличия СП и в разных возрастных группах (Рисунок 4).



Примечание – возрастные группы: 1 – 65–74 года, 2 – 75–84 года, 3 – 85 лет и старше

Рисунок 4 – Вероятность риска смерти по индексу Charlson у людей в зависимости от наличия саркопении (А), в разных возрастных группах (В)

У пациентов с СП риск смерти был в 8,89 (95% ДИ 3,95–20,2) раза выше по сравнению с пациентами без СП ($p < 0,001$). При сравнении возможного неблагоприятного исхода у пациентов с СП и без нее, выявлено, что в возрасте 65–74 года и 85 лет и старше он был сопоставим в обеих группах, при этом в возрасте 75–84 года риск смерти был выше у пациентов с СП по сравнению с лицами без СП ($p < 0,0001$).

Особенности нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с саркопенией. Падения можно избежать при своевременном обнаружении нарушений регуляции постурального баланса при проведении стабилметрического исследования. Метод компьютерной стабилметрии применялся в изучаемой выборке 230 человек в статическом положении и для оценки влияния зрительного анализатора на устойчивость тела испытуемых исследование проводилось последовательно в двух пробах: с открытыми и закрытыми глазами.

При анализе стабิโลграмм были обнаружены изменения постурального баланса с возрастом, а именно увеличение скорости колебаний центра давления (ЦД) стоп на стабิโลплатформу, которая была больше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,001$), у лиц с гиподинамией и ожирением по сравнению с физически активными пожилыми людьми и лицами без ожирения ($p < 0,05$).

Для выявления связи между показателями стабิโลграммы и функцией скелетных мышц и наличием СП был проведен корреляционный анализ по Спирмену (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционная связь между показателями стабิโลграммы и мышечной массой, силой и физической работоспособностью у пациентов с саркопенией

| Показатели | Коэффициент корреляции Спирмена R (p) | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Мышечная сила, кг | Физическая работоспособность | | ИАММ, кг/м ² |
| | | SPPB тесты, балл | Тест «Встань и иди», с | |
| Амплитуда колебаний ОХ, мм | 0,016 (0,783) | -0,020 (0,734) | 0,064 (0,26) | -0,031 (0,782) |
| Амплитуда колебаний ОУ, мм | -0,122 (0,032) | -0,133 (0,019) | 0,168 (0,0032) | -0,031 (0,814) |
| Скорость перемещения ЦД, мм/с | -0,046 (0,420) | -0,243 (0,0001) | 0,131 (0,021) | -0,056 (0,543) |
| Площадь СГ, мм ² | -0,004 (0,951) | -0,202 (0,0004) | 0,159 (0,0056) | -0,078 (0,360) |
| Давление на платформу, кг | 0,128 (0,024) | 0,015 (0,80) | 0,149 (0,0089) | 0,246 (0,034) |

Установлена слабая положительная связь между мышечной силой и давлением стоп на стабิโลплатформу ($r = 0,128$, $p = 0,024$), отрицательная связь с амплитудой колебаний ЦД в сагиттальной плоскости ($r = -0,122$, $p = 0,032$). Слабая положительная связь установлена между мышечной массой, оцененной по ИАММ и давлением стоп на стабิโลплатформу ($r = 0,246$, $p = 0,034$).

Отрицательная корреляция обнаружена между общим баллом SPPB тестов и амплитудой колебаний ЦД в сагиттальной плоскости ($r = -0,133$, $p = 0,019$), скоростью перемещения ЦД ($r = -0,243$, $p = 0,0001$), а также площадью стабиллограммы ($r = -0,202$, $p = 0,0004$). Слабая положительная связь установлена между результатами теста «Встань и иди» и амплитудой колебаний ЦД в сагиттальной плоскости ($r = 0,168$, $p = 0,0032$), скоростью перемещения ЦД ($r = 0,131$, $p = 0,021$), площадью стабиллограммы ($r = 0,159$, $p = 0,0056$) и давлением стоп на сатбилоплатформу ($r = 0,149$, $p = 0,0089$).

Показатели стабиллограммы при проведении исследований были сопоставимы в пробах как с открытыми, так и закрытыми глазами, что исключало влияние зрительного анализатора на статическое равновесие.

Установлено, что такие показатели, как амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости, скорость перемещения ЦД и площадь стабиллограммы имели наибольшую диагностическую значимость для оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста.

При построении математической модели для оценки риска падений (P) использовался логистический регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использован дихотомический показатель (наличие/отсутствие падений), а в качестве независимых переменных были применены такие показатели, как амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости в мм, скорость перемещения ЦД в мм/с и площадь стабиллограммы в мм², которые оказались статистически значимы при однофакторном анализе (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели стабиллограммы, связанные с наличием падений у людей в возрасте 65 лет и старше при проведении логистического регрессионного анализа

| Переменные в уравнении | Регрессионный коэффициент b | ОШ Exp (b) | 95% ДИ для Exp(b) | p |
|-------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------|----------|
| Амплитуда колебаний ОУ, мм | 3,196 | 1,0040 | 1,004–1,380 | 0,0049 |
| Скорость перемещения ЦД, мм/с | 2,929 | 18,724 | 5,790–60,547 | < 0,0001 |
| Площадь СГ, мм ² | 1,664 | 1,943 | 1,722–5,231 | 0,018 |

Наибольший вклад в оценку риска падений вносили такие показатели, как амплитуда колебаний тела в сагиттальной плоскости, скорость перемещения ЦД и площадь стабиллограммы.

На основании полученных данных сформирована математическая модель по трем показателям:
$$P = \frac{\exp(5,810 + 3,196x_1 + 2,929x_2 + 1,664x_3)}{1 + \exp(5,810 + 3,196x_1 + 2,929x_2 + 1,664x_3)} \quad (1),$$
 где P – риск падений, x_1 – амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости в мм, x_2 – скорость перемещения ЦД в мм/с, x_3 – площадь стабиллограммы в мм² и при значении P 0,492 и более риск падений у лиц пожилого и старческого возраста становится высоким.

Расчет эффективности метода стабиллометрии для оценки риска падений у людей в возрасте 65 лет и старше позволил оценить чувствительность – 81,0%, специфичность – 59,6% и точность – 70,9% заявляемого метода.

Дефицит и недостаточность витамина D как фактор, связанный с наличием саркопении. У людей старшего возраста дефицит и недостаточность витамина D (низкий статус), связаны как с эндогенными факторами (нарушением синтеза витамина D с возрастом), так и разнообразными внешними причинами. Дефицит витамина D выявлялся у 58,7% людей в возрасте 65 лет и старше, у пациентов с СП он встречался чаще по сравнению с лицами без СП (72,7% против 53,0%, $p = 0,007$). Медиана уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с СП составляла 15,1 [8,9; 19,9] нг/мл ($p < 0,01$). Частота дефицита витамина D у пациентов с СП увеличивалась с возрастом, достигая 88,9% в 85 лет и старше. Дефицит витамина D регистрировался у всех мужчин с СП (100%), медиана 25(ОН)D составила 13,2 [7,6; 17,9] нг/мл. У женщин с СП он встречался в 70% случаев, медиана его уровня в крови была 18,4 [12,6; 19,9] нг/мл ($p = 0,017$).

При проведении однофакторного анализа связи дефицита витамина D и СП показано, что пациенты с дефицитом витамина D и наличием СП были старше по возрасту по сравнению с лицами без СП (медиана составила 76 [68; 80] лет и 74 [67; 78] лет соответственно, $p = 0,025$). Они чаще имели ИМТ менее 25 кг/м² (85,4%, $p < 0,001$) и низкую физическую активность по опроснику IPAQ (83,3%, $p = 0,048$) по сравнению с теми, у кого СП не была диагностирована (32,2% и 66,7% соответственно). Пациенты обеих групп не различались по полу, статусу курения и социальным факторам ($p > 0,05$).

Для оценки связи между дефицитом витамина D и функцией скелетных мышц был проведен логистический регрессионный анализ (Таблица 10).

Таблица 10 – Функция скелетных мышц, связанная с дефицитом витамина D у людей в возрасте 65 лет и старше при проведении логистического регрессионного анализа

| Переменные в уравнении | Регрессионный коэффициент b | ОШ Exp (b) | 95% ДИ для Exp (b) | p |
|---|-------------------------------|------------|--------------------|---------|
| Мышечная сила менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин | 0,961 | 2,613 | 1,993–3,270 | 0,00116 |
| Результат SPPB тестов менее 9 баллов | 0,644 | 1,905 | 1,342–2,710 | 0,00034 |
| Результат теста «Встань и иди» более 20 с | 0,310 | 1,364 | 1,003–1,853 | 0,047 |

У людей с дефицитом витамина D мышечная сила была в 2,613 (95% ДИ 1,993–3,270) раза меньше ($p = 0,00116$), а физическая работоспособность хуже по результатам SPPB тестов в 1,905 (95% ДИ 1,342–2,710) раза ($p = 0,00034$) и теста «Встань и иди» в 1,364 (95% ДИ 1,003–1,853) раза ($p = 0,047$). У людей с дефицитом витамина D вероятность СП увеличивалась в 4,989 (95% ДИ 1,321–12,626; $p = 0,0420$) раза.

У людей с разным статусом витамина D в зависимости от наличия СП проанализирована частота падений и переломов (Рисунок 5).

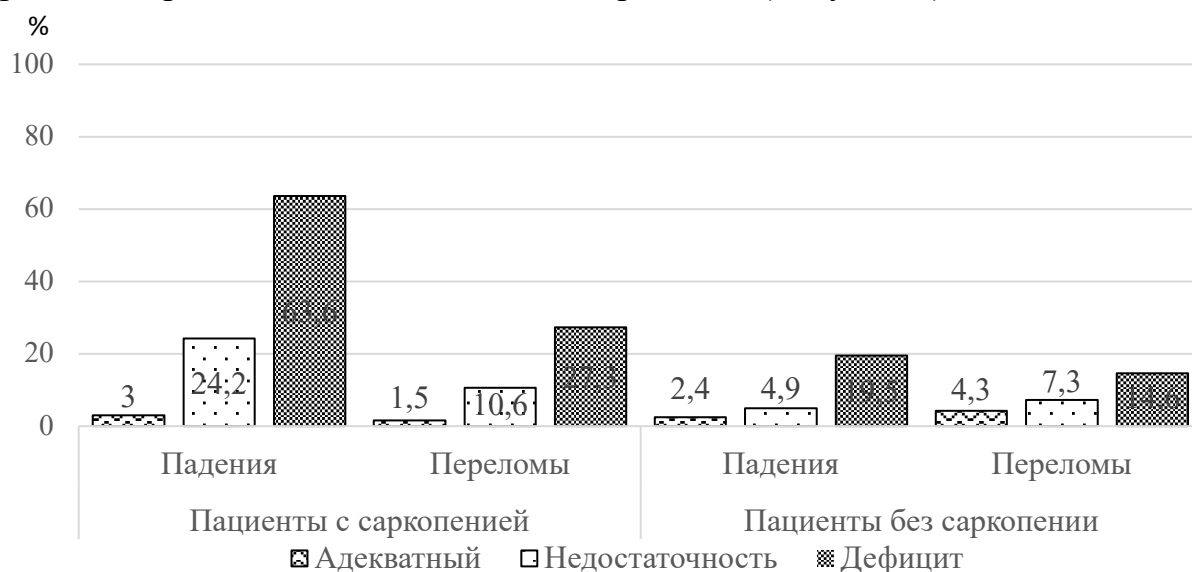


Рисунок 5 – Частота падений и переломов, произошедших в течение 12 месяцев до начала анкетирования у людей разным статусом витамина D в зависимости от наличия саркопении

У людей с дефицитом витамина D и наличием СП падения случались чаще (63,6%) по сравнению с лицами с недостаточностью (24,2%, $p = 0,024$) и адекватными его значениями (3,0%, $p < 0,01$), а также по сравнению с теми, у кого СП не была выявлена (19,5%, $p < 0,01$). Переломы любой локализации у людей с дефицитом витамин D развивались с одинаковой частотой в обеих группах (27,3% и 14,6% соответственно, $p > 0,05$).

Лица с дефицитом витамин D и СП падали в 2,38 (95% ДИ 1,77–3,20) раза чаще ($p < 0,001$).

Влияние разных схем и режимов дозирования витамина D₃ на функцию скелетных мышц и риск падений у пациентов с саркопенией. Всем пациентам в возрасте 65 лет и старше, согласившихся продолжить участие в исследовании ($n = 202$), медиана возраста которых составила 74 [68; 78] лет, в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови были назначены нативные формы витамина D₃ в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов, (2015). Для коррекции гиповитаминоза D были применены разные режимы дозирования колекальциферола: ежедневный ($n = 136$) и еженедельный ($n = 66$). Выбор режима дозирования определялся с учетом предпочтений пациента с целью повышения их приверженности лечению. Повторное обследование с определением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови проводили через 3 и 12 месяцев от начала терапии. Пациенты с разным уровнем витамина D не различались по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Лица с ранее выявленным дефицитом витамина D на фоне приеме колекальциферола достигли адекватных его концентраций через 3 месяца и сохранили таковые через 12 месяцев от начала лечения как с применением

ежедневного режима дозирования (98,5% и 97,1% соответственно, $p = 0,85$), так и еженедельного режима (97,0% и 93,9% соответственно, $p = 0,99$), при этом недостаточность витамина D сохранялась только у 1,5% и у 2,9% соответственно при приеме препарата 1 раз в сутки ($p = 0,11$) и у 3,0% и у 6,1% соответственно при приеме 1 раз в неделю ($p = 0,08$). Люди с ранее выявленной недостаточностью витамина D через 3 и 12 месяцев приема колекальциферола также имели адекватные его значения при приеме 1 раз в сутки (в 91,8% и в 89,8% случаев соответственно, $p = 0,97$) и 1 раз в неделю (в 87,5% и в 83,3% соответственно, $p = 0,95$). Продолжала сохраняться недостаточность витамина D через 3 и 12 месяцев у людей как при ежедневном приеме (8,2% и 10,2% соответственно, $p = 0,11$), так и при еженедельном (12,5% и 16,7% соответственно, $p = 0,64$). При этом дефицит витамина D не был выявлен ни у одного из участников исследования через 3 и 12 месяцев на фоне поддерживающей дозы витамина D₃.

Через 12 месяцев лечения колекальциферолом проведена оценка функции скелетных мышц у людей с СП и без СП (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика мышечной силы и физической работоспособности на фоне приема колекальциферола у пациентов в зависимости от наличия саркопении, Me [Q1; Q3]

| Пациенты | Мышечная сила, кг | | Физическая работоспособность | | | |
|--|---------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------|
| | | | SPPB тест, общий балл | | Тест «Встань и иди», с | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Пациенты с СП | | | | | | |
| Недостаточность витамина D | 16,0 [15,0;18,0] | 19,0* [18,0;22,0] | 7,0 [6,0;9,0] | 9,0* [7,0;10,0] | 13,12 [11,18;14,48] | 12,22* [10,47; 13,41] |
| Дефицит витамина D | 14,0 [12,0;15,0] | 17,0* [15,0;18,0] | 6,0 [5,0;8,0] | 8,0* [6,0;9,0] | 14,89 [12,92;17,22] | 13,17* [11,22; 15,57] |
| Пациенты без СП | | | | | | |
| Недостаточность витамина D | 18,0 [15,0;19,0] | 22,0* [20,0;23,0] | 9,0 [7,0;10,0] | 10,0* [8,0;11,0] | 11,57 [9,98;12,85] | 10,28* [9,10; 12,03] |
| Дефицит витамина D | 15,0 [13,0;18,0] | 21,0* [20,0; 23,0] | 7,0 [6,0;9,0] | 9,0* [7,0;10,0] | 13,54 [10,88;16,59] | 11,58* [9,42; 12,54] |
| <i>Примечание</i> – * $p < 0,001$ – значимость критерия Вилкоксона для зависимых выборок | | | | | | |

У пациентов с СП с дефицитом и недостаточностью витамина D через 1 год лечения колекальциферолом увеличилась мышечная сила с 14,0 [12,0;15,0] кг до 17,0 [15,0; 18,0] кг и с 16,0 [15,0;18,0] кг до 19,0 [18,0; 22,0] кг соответственно ($p < 0,001$). Мышечная сила увеличилась как у женщин, так и у мужчин ($p < 0,001$). Также улучшились результаты SPPB тестов с 6,0 [5,0;8,0] баллов до 8,0 [6,0;9,0] баллов и с 7,0 [6,0;9,0] баллов до 9,0 [7,0;10,0] баллов соответственно и сократилось время на выполнение теста «Встань и иди» с 14,89

[12,92;17,22] с до 13,17 [11,22; 15,57] с и с 13,12 [11,18;14,48] с до 12,22 [10,47; 13,41] с соответственно ($p < 0,001$).

У лиц с недостаточностью витамина D при отсутствии СП до приема препаратов колекальциферола показатели мышечной силы и физической работоспособности в среднем соответствовали референсным значениям ($p < 0,001$). Люди с ранее выявленным дефицитом витамина D при отсутствии СП в среднем достигли референсных значений мышечной силы и физической работоспособности через 12 месяцев приема нативных форм витамина D₃ ($p < 0,001$).

Через 1 год на фоне приема колекальциферола у 82,8% пациентов с СП увеличилась мышечная сила, у 69% улучшилась физическая работоспособность ($p < 0,001$). Также у людей с СП сократилось число падений с 90,9% до 13,8% ($p < 0,001$) и не было выявлено новых случаев переломов за весь период наблюдения ($p < 0,001$).

Разработка скринингового метода диагностики саркопении. Для создания скринингового метода диагностики СП все изученные клинические факторы и лабораторные маркеры заболевания включены в ROC-анализ (Рисунок 6).

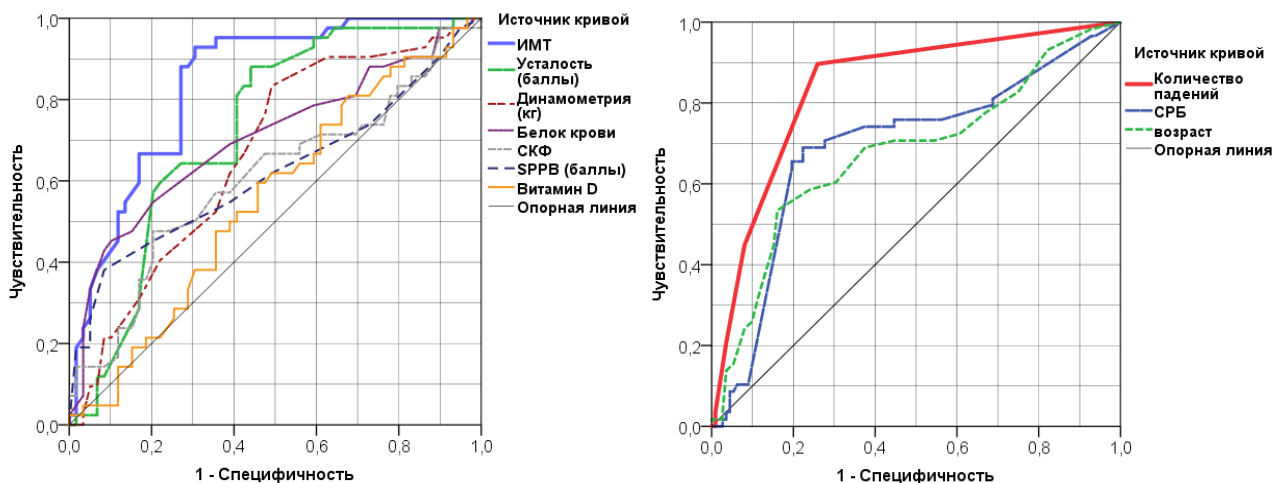


Рисунок 6 – ROC-кривые предикторов саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше

Такие показатели, как количество падений, ИМТ, усталость и СРБ в сыворотке крови обладали бóльшей чувствительностью и специфичностью для диагностики СП по сравнению с другими факторами такими как, возраст, витамин D, общий белок и скорость клубочковой фильтрации.

Полученные результаты были подтверждены количественным сравнением площади под кривой AUC (Area Under Curve) с установлением доверительного интервала для каждого показателя. Установлено, что показатели, такие как количество падений (AUC = 0,841; 95% ДИ 0,777–0,904; $p < 0,0001$), ИМТ (AUC = 0,839; 95% ДИ 0,762–0,916; $p < 0,0001$), усталость по шкале FACIT-F (AUC = 0,726; 95% ДИ 0,627–0,826; $p < 0,0001$) и СРБ в сыворотке крови (AUC = 0,692; 95% ДИ 0,604–0,781; $p < 0,0001$) имели наибольшую значимость для диагностики СП.

При построении математической модели для диагностики саркопении (Р) был использован логистический регрессионный анализ, в котором в качестве независимых переменных (предикторов) использовались показатели (количество падений, ИМТ в кг/м², усталость по шкале FACIT-F в баллах и уровень СРБ в сыворотке крови в мг/л) и в качестве зависимой – дихотомическая переменная наличие/отсутствие саркопении (Таблица 12). Для повышения чувствительности модели в список предикторов не были включены показатели, являющиеся диагностическими критериями СП.

Таблица 12 – Клинические факторы и лабораторные маркеры, связанные с наличием саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше для построения математической модели, полученные при логистическом регрессионном анализе

| Переменные в уравнении | Регрессионный коэффициент b | ОШ Exp (b) | 95% ДИ для Exp(b) | p |
|------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------|----------|
| ИМТ, кг/м ² | -0,293 | 0,746 | 0,635–0,877 | < 0,0001 |
| Количество падений | 1,626 | 5,085 | 2,063–12,530 | < 0,0001 |
| Усталость, FACIT-F, в баллах | -0,121 | 0,886 | 0,807–0,973 | 0,012 |
| СРБ, мг/л | 0,304 | 1,356 | 1,128–1,628 | 0,001 |

Результаты анализа показали, что наибольший вклад в скрининговый метод диагностики СП вносили такие показатели, как ИМТ, количество падений, усталость и уровень СРБ в сыворотке крови. На основании полученных данных сформирована математическая модель диагностики СП по 4-м показателям (2):

$$P = \frac{\exp(-0,293 \times \text{ИМТ} + 1,626 \times \text{КП} + 0,304 \times \text{СРБ} - 0,121 \times \text{FACIT} + 7,006)}{1 + \exp(-0,293 \times \text{ИМТ} + 1,626 \times \text{КП} + 0,304 \times \text{СРБ} - 0,121 \times \text{FACIT} + 7,006)} \quad (2),$$

где Р – вероятность диагноза саркопении, ИМТ – индекс массы тела в кг/м², КП – количество падений, СРБ – уровень С-реактивного белка в сыворотке крови в мг/л, FACIT-F – степень выраженности усталости в баллах. При значении Р 0,492 и более наличие СП у лиц пожилого и старческого возраста становится высокой.

Расчет эффективности скринингового метода диагностики СП у лиц пожилого и старческого возраста показал соответствие диагнозов, установленных с использованием модели и способа прототипа, и позволил оценить его чувствительность – 91,4%, специфичность – 88,7% и точность – 89,9%.

В дальнейшем была проведена апробация скринингового метода диагностики СП у 30 случайно отобранных людей в возрасте 65 лет и старше, которая показала чувствительность (80,0%), специфичность (75,0%) и точность (76,7%) разработанного метода.

Таким образом, определена высокая частота СП, ассоциированная с ИМТ менее 24 кг/м², дефицитом витамина D, гипопротеинемией, высокими показателями СРБ в сыворотке крови и сниженной расчетной СКФ. СП связана с риском развития неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, ухудшения качества жизни и повышения риска смерти, которые можно

прогнозировать. Разработан алгоритм диагностики СП, включающий скрининг пожилых людей с помощью предложенного нами метода, по результатам которого проводится динамометрия. При выявлении сниженной мышечной силы пациент направляется на денситометрическое обследование всего тела для определения аппендикулярной мышечной массы, на основании низких показателей которой подтверждается наличие СП. В последующем всем лицам с СП выполняется анализ крови на 25(OH)D и в зависимости от его значений назначается насыщающая или поддерживающая доза нативных форм витамина D₃ для улучшения функции скелетных мышц и снижения риска падений.

ВЫВОДЫ

1. Саркопения является распространенным заболеванием у людей пожилого и старческого возраста, частота которого составляет 28,7%, достигая 52,9% у лиц 85 лет и старше.
2. Наиболее значимыми факторами риска саркопии, независимыми от возраста, являются индекс массы тела менее 24 кг/м² ($p = 0,0013$), тяжелая коморбидность 5 и более баллов по индексу Charlson ($p = 0,0030$), уровень 25 (OH)D менее 21 нг/мл ($p = 0,0420$), общего белка менее 65 г/л ($p = 0,00032$), С-реактивного белка 6 мг/л и более ($p = 0,00020$) и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 62 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,00001$).
3. Русскоязычная версия специфического опросника SarQoL представляет собой чувствительный (82,0%), согласованный (α Кронбаха = 0,924) и надежный (ICC = 0,935; 95% ДИ 0,91–0,96) инструмент оценки качества жизни у пациентов с саркопией, который показал значительное его снижение по всем доменам, отражающим функцию скелетных мышц.
4. Выраженная усталость, верифицированная с помощью специфического опросника FACIT-F, у пациентов с саркопией развивается в 2,89 раза чаще по сравнению с лицами аналогичного возраста без саркопии ($p < 0,001$) и ассоциируется с низким качеством жизни, оцененным по опроснику SarQoL ($p < 0,001$).
5. У пациентов с саркопией установлены нарушения постурального баланса методом компьютерной стабилотрии, которые характеризуются излишним колебанием тела и смещением его вперед, что сопровождается высоким риском падений.
6. Дефицит витамина D у людей в возрасте 65 лет и старше ассоциируется со слабой мышечной силой ($p = 0,00116$), низкой физической работоспособностью по результатам SPPB тестов ($p = 0,00034$) и теста «Встань и иди» ($p = 0,047$), высоким риском падений ($p < 0,001$).
7. Коррекция дефицита витамина D у пациентов с саркопией на фоне насыщающей дозы колекальциферола способствует достижению адекватных его значений через 3 месяца вне зависимости от режима дозирования, увеличению мышечной силы в 82,8% случаев ($p < 0,001$), улучшению

физической работоспособности в 69,0% случаев ($p < 0,001$), сокращению числа падений в 6,6 раз ($p < 0,001$) через 12 месяцев от начала терапии.

8. Разработанная математическая модель с включением таких независимых переменных, как индекс массы тела в $\text{кг}/\text{м}^2$, число падений за последние 12 месяцев, степень усталости в баллах по опроснику FACIT-F и содержание С-реактивного белка в сыворотке крови в $\text{мг}/\text{л}$, позволяет с высокой чувствительностью (91,4%), специфичностью (88,7%) и точностью (89,9%) выявлять людей пожилого и старческого возраста с вероятной саркопенией, которые в дальнейшем нуждаются в количественной оценке мышечной силы и мышечной массы согласно алгоритму диагностики заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления лиц пожилого и старческого возраста с саркопенией рекомендуется применять разработанную математическую модель, основанную на определении индекса массы тела, количества падений за последние 12 месяцев, степени усталости по опроснику FACIT-F и уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.
2. Риск падений у людей в возрасте 65 лет и старше рекомендуется оценивать с помощью метода компьютерной стабилотрии по математической формуле, включающей результаты измерения амплитуды колебаний центра давления в сагиттальной плоскости, скорости перемещения центра давления и площади стабิโลграммы, с целью создания программ по их профилактике.
3. Людям старшего возраста с установленным гиповитаминозом D рекомендуется применять насыщающие дозы колекальциферола по 7000 МЕ ежедневно или по 50000 МЕ еженедельно в течение 8-и недель при его дефиците и в течение 4-х недель при его недостаточности с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ в сутки или 14000 МЕ в неделю круглогодично для улучшения функции скелетных мышц и снижения частоты падений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Анализ обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста / Ю.А. Сафонова, Е.Г. Зоткин, Г. М. Глазунова, Е. Л. Струков // Успехи геронтологии. — 2018. — Т. 31, № 2. — С.184–190.**
2. Гериатрия: национальное руководство / под ред. О. Н. Ткачевой, Е. В. Фроловой, Н.Н. Яхно. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 608 с.
3. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В. И. Мазурова. — М.: Е-нот, 2021. — 696 с.: ил. ISBN 978-5-906023-26-1.
4. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. О. М. Лесник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 464 с.

5. Патент № 2666119 Российская Федерация, МПК А61В 5/107 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01). Способ диагностики саркопении у лиц пожилого и старческого возраста: № 2017139034: заявл. 09.11.2017: опубл. 05.09.2018 /Сафонова Ю. А., Глазунова Г. М.; заявитель ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. — 15 с.: ил. — Текст: непосредственный.
6. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) / О. М. Лесняк, О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53, № 4. — С. 403–408.
7. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 96 с.
8. Профилактика преждевременного старения / Е. Г. Зоткин, И. Ш. Якубова, В. В. Шилов [и др.] // Спб ГБУЗ «Гор.гериатр.мед-соц.центр», ГБОУ ВПО «Сев-зап.гос.мед.ун-т им. И.И. Мечникова» Минздрава России. — СПб: ООО «Береста», 2012. — 96с.
9. Русский перевод и валидация SarQoL - опросника качества жизни для пациентов с саркопенией / Ю. А. Сафонова, О. М. Лесняк, И. А. Баранова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57, №1. — С. 38–45.
10. Сафонова, Ю. А. Можно ли предотвратить падения у пожилых / Ю. А. Сафонова, Е. Н. Косильникова, Е. Г. Зоткин // XIII Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии. Материалы. — СПб., 2013. — С. 98.
11. Сафонова, Ю. А. Анализ падений у пожилых людей и пути их снижения /Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Программа и тезисы. — Москва, 2013. — С. 93–94.
12. Сафонова, Ю. А. Возраст-ассоциированная саркопения: определение, диагностика и подходы к профилактике / Е. Г. Зоткин, Ю. А. Сафонова, С. Ю. Шкиреева // Фарматека. Спецвыпуск «Остеопороз». — 2013. — С. 33–38.
13. Сафонова, Ю. А. Падения как гериатрический синдром и методы их профилактики / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин, Е. Н. Косильникова // Фарматека. — 2014. — Т.10, №2. — С.40–43.
14. Сафонова, Ю. А. Синдром падений у лиц пожилого возраста / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин Учебное пособие. — СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 44 с.
15. Сафонова, Ю. А. Коморбидные состояния и падения в пожилом возрасте /Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // IV Всероссийский ежегодный межрегиональный

- конгресс «Балтийский медицинский форум». Сборник тезисов. — СПб, 2015. — С.20.
16. Сафонова, Ю. А. Взаимосвязь метаболических нарушений с саркопенией в пожилом возрасте / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // XV Юбилейная Северо-Западная научно-практическая конференция. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2015. Сборник тезисов. — СПб, 2015. — С. 163–164.
 17. Сафонова, Ю. А. Обеспеченность витамином D людей старшей возрастной группы с высоким риском падений / Ю. А. Сафонова // X международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия. Сборник научных материалов. — СПб, 2015. — С.249–250.
 18. Сафонова, Ю. А. Морфо-функциональные нарушения мышечной ткани при остеопорозе и остеоартрозе у пожилых людей / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // Клиническая геронтология. — 2015. — Том 21, № 9–10. — С.76.
 19. Сафонова, Ю. А. **Боль и падения в пожилом возрасте, что первично? Пути решения проблемы / Ю. А. Сафонова // Практическая медицина. — 2015. — Т. 3, № 88. — С. 161–164.**
 20. Сафонова, Ю. А. Саркопения и коморбидные состояния в пожилом возрасте / Ю. А. Сафонова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Прил.: Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 175-летию кафедры госпитальной терапии и 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. «Избранные вопросы внутренней медицины». Материалы конференции. — 2016. — №1 (53). — С.88.
 21. Сафонова, Ю. А. Падения пожилых людей – медико-социальная и экономическая проблема в условиях всемирного старения населения. Пути решения / Ю. А. Сафонова // Практикующий врач сегодня. — 2016. — №1–2. — С.16–20.
 22. Сафонова, Ю. А. Новые возможности оценки риска саркопении с помощью стабилотрии / Ю. А. Сафонова // V Всероссийский ежегодный межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум». Сборник тезисов. — СПб, 2016. — С.77–78.
 23. Сафонова, Ю. А. Влияние уровня обеспеченности витамина D на состояние костно-мышечной ткани у людей старше 65 лет / Ю. А. Сафонова // Остеопороз и остеопатии. Тезисы. — 2016. — №2. — С.47–48.
 24. Сафонова, Ю. А. Диагностическая значимость функциональных тестов для оценки возраст-ассоциированной саркопении / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // Остеопороз и остеопатии. Тезисы. — 2016. — №2. — С.109.
 25. Сафонова, Ю. А. Клинические проявления саркопении при остеопорозе и остеоартрозе / Ю. А. Сафонова // Конгресс с международным участием. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2016. Сборник тезисов. — СПб, 2016. — С. 208–210.
 26. Сафонова, Ю. А. Стабилотрия как диагностический критерий возраст-ассоциированной саркопении / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин, В. Д.

- Емельянов // Клиническая геронтология. — 2016. — Том 22, № 9–10. — С.102.
27. Сафонова, Ю. А. Эффекты витамина 25 (ОН)D у людей старше 65 лет с саркопенией / Ю. А. Сафонова // XI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия. Сборник научных материалов. — СПб, 2016. — С.135–137.
28. Сафонова, Ю. А. Синдром падений в пожилом и старческом возрасте / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // Успехи геронтологии. — 2016. — Т. 29, № 2. — С. 342–346.
29. Сафонова, Ю. А. Методы оценки риска падений у людей старше 65 лет / Ю. А. Сафонова // Успехи геронтологии. — 2016. — Т. 29, № 3. — С. 517–522.
30. Сафонова, Ю. А. Анализ стабилметрических показателей у людей старше 65 лет / Ю. А. Сафонова, В. Д. Емельянов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2017. — Т. 9, №1. — С. 89–94.
31. Сафонова, Ю. А. Влияние саркопении на прогноз остеоартрита у пожилых людей / Ю. А. Сафонова // Тезисы VII съезда ревматологов России. Научно-практическая ревматология. — 2017. — № 55 (2, прил.1). — С. 115.
32. Сафонова, Ю. А. Саркопения у людей пожилого возраста. Возможности диагностики и профилактики / Ю. А. Сафонова // Всероссийская научно-практическая конференция Боткинские чтения. Сборник тезисов. — СПб, 2017. — С.231.
33. Сафонова, Ю. А. Старческая астения и саркопения: методы верификации и оценка степени нарушений: учебное пособие / Е. Г. Зоткин, В. Ю. Серпов, Ю. А. Сафонова, К. И. Прощаев — СПб.: Изд. Отдел ООО «Альта Астра», 2017. — 56 с.
34. Сафонова, Ю. А. Распространенность саркопении у людей пожилого возраста / Ю. А. Сафонова., Г. М. Глазунова // VI Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум». Сборник тезисов. — СПб, 2017. — С.55–57.
35. Сафонова, Ю. А. Влияние терапии нативными формами витамина D на состояние мышечной ткани у людей старше 65 лет / Ю. А. Сафонова // Сборник научных материалов XII международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». — СПб, 2017. — С.161–163.
36. Сафонова, Ю. А. Распространенность саркопении у людей старше 65 лет с остеоартритом опорных суставов / Ю. А. Сафонова // Сборник тезисов Конгресса с международным участием. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017. — СПб, 2017 — С. 218–220.
37. Сафонова, Ю. А. Факторы риска падений в пожилом возрасте / Ю. А. Сафонова, В. В. Цурко // Клиническая геронтология. — 2017. — Т. 23, № 5–6. — С. 8–14.
38. Сафонова, Ю. А. Прогнозирование риска падений и переломов с помощью стабилметрического исследования у людей старше 65 лет /

Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин, О. А. Клиценко // Успехи геронтологии. — 2018. — Т. 31, № 4. — С. 517–524.

39. Сафонова, Ю. А. Распространенность саркопении у людей старше 65 лет с ревматическими заболеваниями / Ю. А. Сафонова // Сборник тезисов Всероссийского Конгресса с международным участием. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018. — СПб, 2018. — С. 195–197.
40. Сафонова, Ю. А. Роль саркопении в практике терапевта / Ю. А. Сафонова // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». — СПб, 2019. — С. 228–229.
41. Сафонова, Ю. А. Саркопении у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // **Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57, № 2. — С. 154–159.**
42. Сафонова, Ю. А. Саркопении в пожилом и старческом возрасте: факторы риска, профилактика: учебное пособие / Ю. А. Сафонова, А. В. Волков. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019. — 60 с.
43. Сафонова, Ю. А. Саркопении как фактор риска падений и переломов / Ю. А. Сафонова // **Клиницист. — 2019. — Т. 13, № 3–4. — С. 22–28.**
44. Сафонова, Ю. А. Критерии диагностики и распространенность саркопении у людей пожилого и старческого возраста лет / Ю. А. Сафонова, Г. М. Глазунова // **Успехи геронтологии. — 2019. — Т. 32, № 6. — С. 882–888.**
45. Сафонова, Ю. А. Частота саркопении в старших возрастных группах: оценка диагностических критериев / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // **Научно-практическая ревматология. — 2020. — Т. 58, № 2. — С. 147–153.**
46. Сафонова, Ю. А. Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу // Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин, Н. В. Торопцова // **Научно-практическая ревматология. — 2020. — Т. 58, № 2. — С. 133–139.**
47. Сафонова, Ю. А. Саркопении: подходы к диагностике и профилактике / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // **Opinion Leader. Остеопороз. — 2020. — №34. — С. 52–56.**
48. Сафонова, Ю. А. Саркопении у пациенток с остеопорозом старшей возрастной группы / Ю. А. Сафонова // **Эффективная фармакотерапия. — 2020. — Т. 16, № 19. — С. 18–23.**
49. Сафонова, Ю. А. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста / Ю. А. Сафонова, Н. В. Торопцова // **Русский медицинский журнал. — 2021. — №6. — С. 96–100.**
50. Сафонова, Ю. А. Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин, Н. В. Торопцова // **Современная ревматология. — 2021. — Т. 15, № 6. — С. 41–47.**

51. Сафонова, Ю. А. Хроническое воспаление при старении. Фокус на саркопению / Ю. А. Сафонова, О. В. Инамова // Сборник тезисов Всероссийского Конгресса с международным участием. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2020. — СПб, 2020. — С. 162.
52. Сафонова, Ю. А. Новый способ ранней диагностики саркопении в клинической практике / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин // *Osteoporosis and Bone Diseases*. — 2020. — Т. 23, № 2. — С. 155.
53. Сафонова Ю. А. Прогностическая ценность диагностики саркопении у пациентов с остеопорозом / Ю. А. Сафонова // Сборник тезисов Всероссийского Конгресса с международным участием. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021. — СПб, 2021. — С. 167–168.
54. Сафонова, Ю. А. Саркопения как предиктор падения и переломов у людей старшего возраста / Ю. А. Сафонова // Сборник тезисов Всероссийского Терапевтического Конгресса с международным участием. Боткинские чтения – 2022. — СПб, 2022. — С. 229–230.
55. Сафонова Ю. А. Методы и способы диагностики саркопении у людей пожилого и старческого возраста: учебное пособие. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2022. — 60 с.
56. Russian validation of the SarQol a quality of life questionnaire specific to sarcopenia / Yu. A. Safonova, O. M. Lesnyak, E. G. Zotkin [et al.] // *Abstract Book WCO-IOF-ESCEO*. — 2019. — P. 421.
57. Safonova, Yu. Prevalence of sarcopenia in elderly NorthWestern region of the Russian Federation / Yu. Safonova, E. Zotkin, A. Lila // *Osteoporosis International*. — 2018. — V.29 (Suppl.1). — P. 238.
58. Safonova, Yu. Prevalence of sarcopenia in elderly with osteoarthritis of large joints / Y. Safonova, V. Tsurko // *Annals of the Rheumatic Diseases. Abstracts of Annual European Congress of Rheumatology*. — 2017. — Vol.76 (Suppl.2). — P.1507.
59. Safonova, Yu. Prevalence of vitamin D deficiency in the elderly with sarcopenia NorthWestern region of Russia / Yu. Safonova, G. Glazunova // *Program Book vitamin D Workshop*. — 2018. — P. 105.
60. Safonova, Yu. The role of age-related sarcopenia in osteoarthritis of lower extremity / Yu. A. Safonova, E. G. Zotkin // *Annals of the Rheumatic Diseases. The EULARA Journal. Abstracts*. — 2018. — Vol.77 (Suppl.2). — P.802.
61. Safonova, Yu. A. Quality of life of patients with combination of sarcopenia and osteoarthritis of lower extremity / Yu. A. Safonova E. G. Zotkin // *Annals of the Rheumatic Diseases. The EULARA Journal. Abstracts*. — 2019. — Vol.78 (Suppl.2). — P.515.
62. Safonova, Yu. A. Analysis of the quality of life in patients with sarcopenia in Russia / Yu. A. Safonova, G. M. Glazunova // *Eur. Geriatr. Med.* — 2019. — 10 (Suppl 1). — S. 245.
63. **Safonova, Yu. A. Prevalence of vitamin D deficiency in the elderly with sarcopenia in north-west of Russia / Yu. A. Safonova, E. G. Zotkin, G. M. Glazunova // *Вестник Санкт-Петербургского Университета*. — 2019. — Vol. 14, N 1. — P. 58–68.**

64. Safonova, J. A. Diagnostic Criteria and Prevalence of Sarcopenia in the Elderly / J. A. Safonova, G. M. Glazunova // Adv. Gerontol. —2020. — Vol.10. — P.228–233.
65. Safonova, Yu. A. The prevalence of sarcopenia in older people north-west region of the Russian Federation / Yu. A. Safonova, E. G. Zotkin, A. M. Lila // Abstract Book WCO-IOF-ESCEO. — 2020. — P. 252.