

**НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ**

Выходит 4 раза в год.

**Учредитель и издатель**

Автономная некоммерческая организация  
«Общество специалистов в области инновационных  
технологий в медицине»  
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,  
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20  
Тел. +7 (499) 653-85-18  
Председатель правления Дудинская Екатерина Наильевна

**Редакция**

Главный редактор Ткачева Ольга Николаевна  
Заместитель главного редактора Чуров Алексей Викторович  
Ответственный секретарь Пан Вячеслав Николаевич  
Адрес редакции:  
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,  
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20.  
Тел. +7 (499) 653-85-18  
Почтовый адрес:  
129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16

**Prepress подготовка журнала**

Общество с ограниченной ответственностью  
«Издательство Прометей»  
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1

**Отдел распространения и рекламы**

+7 (910) 434-44-91

Тираж 3000 экземпляров.  
Издание зарегистрировано в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-85621 от 11 июля 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)  
ISSN 2949-4753 (Online)

Сайт журнала <https://www.geronauka.com>  
E-mail: [info@geronauka.com](mailto:info@geronauka.com)

Отпечатано в типографии Издательства «Прометей»  
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1  
Номер заказа 3621  
Подписано в печать 28.06.2024

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

**SCIENTIFIC BIOMEDICAL JOURNAL**

Issued 4 times a year.

**Founder and editor**

Autonomous non-commercial organization  
“Experts society of innovations in medicine”  
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorev Drive, Moscow.  
ZIP: 129323  
phone: +7 (499) 653-85-18  
Board chairman — Ekaterina Dudinskaya

**Editors' office**

Editor-in-chief Olga Tkacheva  
Deputy Editor-in-chief Alexey Churov  
Executive secretary Vyacheslav Pan  
Editors' office address:  
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorev Drive, Moscow.  
ZIP: 129323  
phone: +7 (499) 653-85-18  
Mailing address:  
16, 1<sup>st</sup> Leonova street, Moscow. ZIP: 129226

**Prepress Journal preparation**

Limited liability company  
“Prometeus Publishing House”  
1-51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002

**Marketing and advertisement department**

+7 (910) 434-44-91

Edition 3000 issues.  
The journal is registered in the Federal service  
in IT and communication supervising.  
Registration number  
ПИ № ФС77-85621 from 11 July 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)  
ISSN 2949-4753 (Online)

Website <https://www.geronauka.com>  
E-mail: [info@geronauka.com](mailto:info@geronauka.com)

Printed in Prometheus Publishing House  
51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002  
Order № 3621 dated 28.06.2024

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024

ZIP-code in Russian Post Office Catalogue ПБ496

Publishing since 2023 in English and Russian

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНАУКИ»

**Гуватова Зульфия Гаделевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетики и эпигенетики старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Дудинская Екатерина Наильевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Ерусланова Ксения Алексеевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Лямзаев Константин Геннадьевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Мачехина Любовь Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией

биомаркеров Института изучения старения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Мхитарян Элен Араиковна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией нейрогериатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Стражеско Ирина Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансляционной медицине ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Ткачева Ольга Николаевна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Чуров Алексей Викторович**, кандидат биологических наук, директор Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

## EDITORIAL BOARD

**Guvatova Zulfiya G.**, PhD, Researcher, Laboratory of Epigenetics and Genetics of Aging, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

**Dudinskaya Ekaterina N.**, MD, PhD, professor, Head of Age-related Endocrine and Metabolic Disorders Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

**Eruslanova Ksenia A.**, MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

**Lyamzaev Konstantin G.**, PhD, Head of the Laboratory of Cellular Mechanisms of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

**Machekhina Lubov V.**, MD, PhD, Head of Laboratory of Biomarkers of Aging, Pirogov Russian National Research

Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

**Mkhitaryan Elen A.**, MD, PhD, Age-related diseases department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

**Strazhesko Irina D.**, MD, PhD, Deputy Director of translational medicine, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

**Tkacheva Olga N.**, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

**Churov Alexey V.**, PhD, Director, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Бабич Ольга Олеговна**, доктор технических наук, директор Научно-образовательного центра «Промышленные биотехнологии» Балтийского федерального университета им. И. Канта.

**Боголепова Анна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела когнитивных нарушений ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, врач-невролог, врач высшей категории.

**Губин Денис Геннадьевич**, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Тюменского государственного медицинского университета.

**Коломейчук Сергей Николаевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией протеомики, геномики и метаболомики НИИ биотехнологий

Тюменского государственного медицинского университета.

**Колосова Наталия Гориславовна**, доктор биологических наук, заведующая сектором Института цитологии и генетики СО РАН.

**Мартынов Михаил Юрьевич**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России.

**Рogaев Евгений Иванович**, Академик РАН, профессор Медицинской школы Чан Массачусетского университета, доктор биологических наук, научный руководитель Научного центра генетики и наук о жизни НТУ «Сириус», зав. кафедрой генетики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, зав. лабораторией ИОГен им. Н.И. Вавилова РАН.

## EDITORIAL COUNCIL

**Babich Olga O.**, Doctor of Technical Sciences, Director of the Scientific and Educational Center «Industrial Biotechnologies» of the Immanuel Kant Baltic Federal University.

**Bogolepova Anna N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cognitive Impairment at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

**Gubin Denis G.**, Professor, MD, Head of the Laboratory of Chronobiology and Chronomedicine, Tyumen State Medical University.

**Kolomeichuk Sergey N.**, PhD, Head of the Laboratory of Proteomics, Genomics and Metabolomics, Research Institute of Biotechnology, Tyumen State Medical University.

**Kolosova Nataliya G.**, Doctor of Biological Sciences, Head of the Sector at the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

**Martynov Mihail Yu.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

**Rogaev Evgeny I.**, Academician of the RAS, Professor at the University of Massachusetts Chan Medical School, Doctor of Biological Sciences, Scientific Director of the Scientific Center of Genetics and Life Science at the STU «Sirius», Head of the Department of Genetics of the Faculty of Biology at Lomonosov Moscow State University, Head of the laboratory of the VIGG RAS.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзоры

Применение биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом: за и против . . . . .	65
<i>(Пыхтина В.С., Мачехина Л.В., Мешков А.Д., Стражеско И.Д.)</i>	
Нарушения сна в гериатрии. . . . .	75
<i>(Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Василевская В.В., Мараховская Е.А., Ткачева О.Н.)</i>	
Курение и темпы старения организма: современное состояние вопроса . . . . .	86
<i>(Гиляревский С.Р., Ерусланова К.А., Ткачева О.Н.)</i>	

## Разное

Методы исследования и составление статей. Consort 2010 объяснение и уточнение: обновленные рекомендации по составлению статьи о рандомизированных клинических исследованиях с параллельными группами. Часть 2 . . . . .	92
<i>(Перевод подготовлен: Эсенбекова Э.Э., Гришина М.С., Ерусланова К.А.)</i>	

---

# TABLE OF CONTENT

## Reviews

The Use of Biological and Targeted Synthetic Basic Anti-Inflammatory Medications in Older Patients with Rheumatoid Arthritis: Pros and Cons . . . . .	65
<i>(Pykhtina V.S., Machekhina L.V., Meshkov A.D., Strazhesko I.D.)</i>	
Sleep Disorders in Geriatrics . . . . .	75
<i>(Isaev R.I., Mkhitaryan E.A., Vasilevskaya V.V., Marakhovskaya E.A., Tkacheva O.N.)</i>	
Smoking and the Rate of Aging: The Current State of the Issue . . . . .	86
<i>(Gilyarevsky S.R., Eruslanova K.A., Tkacheva O.N.)</i>	

## Miscellaneous

Research methods & reporting. Consort 2010 – Explanation and Elaboration: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. Part II . . . . .	92
<i>(Translation prepared by: Esenbekova E.E., Grishina M.S., Eruslanova K.A.)</i>	

# ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ТАРГЕТНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ЗА И ПРОТИВ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-65-74

УДК: 616.72-002.77

**Пыхтина В.С.\* , Мачехина Л.В., Мешков А.Д., Стражеско И.Д.**

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку

## Резюме

В связи с глобальным старением населения и увеличением продолжительности жизни растет доля пожилых пациентов с ревматоидным артритом — как за счет пациентов с дебютом после 60 лет, так и пожилых пациентов, у которых заболевание стартовало в молодом возрасте. Лечение таких пациентов сопряжено с рядом сложностей, что связано с особенностями старения иммунной системы и организма в целом, бременем коморбидных состояний. Пожилые пациенты, в отличие от молодых, имеют более высокие риски развития нежелательных явлений при назначении как синтетических, так и биологических препаратов. Эти особенности ведут к более щадящей стратегии лечения пожилых пациентов, ограничению применения адекватных доз базисных препаратов и низкому числу назначения биологических препаратов. В данной статье приводятся актуальные данные о безопасности и эффективности применения биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пожилой категории пациентов с ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** РА; РА с дебютом в пожилом возрасте; иИЛ-6; иЯК; иФНО- $\alpha$ ; ритуксимаб; абатацепт.

**Для цитирования:** Пыхтина В.С., Мачехина Л.В., Мешков А.Д., Стражеско И.Д. Применение биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом: за и против. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 65–74. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-65-74

## THE USE OF BIOLOGICAL AND TARGETED SYNTHETIC BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN ELDERLY PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: FOR OR AGAINST

**Pykhtina V.S.\* , Machekhina L.V., Meshkov A.D., Strazhesko I.D.**

Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

\* Автор, ответственный за переписку

## Abstract

Due to the global aging of the population and increasing life expectancy, the population of elderly patients with rheumatoid arthritis is growing, both due to patients with onset after 60 years of age (EORA), and elderly patients in whom the disease started at a young age. Treatment of such patients is associated with a number of difficulties, which is associated with the characteristics of the aging of the immune system and the body as a whole, and the burden of comorbid conditions. Elderly patients, unlike young ones, have a higher risk of developing adverse events when prescribed both basic and biological drugs. These features lead to a more “gentle” treatment strategy for elderly patients, limited use of adequate doses of basic drugs and a low number of prescriptions of biological drugs among doctors. This article provides current data on the safety and effectiveness of the use of biological and targeted synthetic disease-modifying anti-inflammatory drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis.

**Keywords:** EORA; iTNF; RA; iIL-6; iJAK; rituximab; abatacept.

**For citation:** Pykhtina V.S., Machekhina L.V., Meshkov A.D., Strazhesko I.D. The use of biological and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis: for or against. *Problems of Geroscience*. 2024; 2(6): 65–74. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-65-74

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

Ат — антитела  
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты  
ГКС — глюкокортикостероиды  
иИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина-6  
иФНО- $\alpha$  — ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$   
иЯК — ингибиторы янус-киназ  
РА — ревматоидный артрит  
РАсМН — ревматоидный артрит с молодым началом  
РАсПН — ревматоидный артрит с поздним началом  
сБПВП — синтетические базисные противовоспалительные препараты  
тсБПВП — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты  
СД2 — сахарный диабет 2 типа

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается увеличение доли пациентов пожилого возраста как за счет роста продолжительности жизни, так и за счет увеличения заболеваемости ревматоидным артритом (РА) среди пожилых людей. Доля таких пациентов с дебютом в пожилом возрасте составляет по разным оценкам 10–33% [1, 2]. Популяцию пациентов пожилого возраста с РА можно разделить на 2 группы: пациенты с РА с началом в молодом возрасте (до 60 лет) (РАсМН) и с дебютом в пожилом возрасте (после 60 лет) (РАсПН) [3]. Кроме того, в течение последних

лет подтвержден рост заболеваемости РА в течение одного года после перенесенной новой коронавирусной инфекции [4].

По мнению ряда авторов, РАсПН является «уникальным» состоянием, отличным от классического РАсМН. Пациенты с РАсПН имеют более яркую клиническую картину с выраженными системными проявлениями, с более тяжелыми функциональными недостатками и более тяжелым прогнозом в отличие от пациентов с РАсМН [5].

Ученые предполагают, что в основе развития и прогрессирования РАсПН лежат механизмы иммуностарения, ключевой особенностью которого является подавление фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, изменение продукции цитокинов и снижение количества и функции Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток [6–10]. После 65 лет резко снижается разнообразие Т-клеточного пула до 1% от разнообразия более молодой когорты [11]. В недавнем обзоре приводятся данные о том, что Т-клетки наиболее чувствительны к старению, в частности субпопуляция CD4<sup>+</sup> Т-клеток (Т-хелперы 1 (Th1), Th17, Th2 и регуляторные Т-клетки), и могут приобретать артритогенные эффекторные функции и играть решающую роль в воспалении и ускорении РА [12]. Отмечена сниженная способность к выработке специфических антител и их разнообразие у пожилых [13]. Кроме того, иммуностарением объясняют и наличие большого количества сопутствующих заболеваний у пожилых.

Пациенты пожилого возраста с РА имеют большее количество сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких,



злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, по сравнению с молодыми [14]. Отмечено, что пациенты с РАСПН уже в дебюте заболевания имеют большее количество сопутствующих заболеваний, чем пациент с РАСМН [15]. Наличие интерстициального поражения легких и СД2, которые чаще встречаются у пациентов с РАСПН, значительно снижает успех в достижении низкой активности заболевания или ремиссии.

В пожилом возрасте необходимо учитывать и своевременно выявлять и профилицировать гериатрические синдромы, и для этого необходимо привлечение врачей-гериатров и проведение комплексной гериатрической оценки. Более высокая распространенность гериатрических синдромов (депрессия, когнитивные нарушения, падения, недержание мочи и недостаточность питания) наблюдается у пожилых пациентов с РА, в отличие от более молодых, тем самым отражается более высокий риск прогрессирования старческой астении. Независимыми факторами развития гериатрических синдромов у пожилых пациентов с РА являлись высокий показатель DAS28 и низкий уровень гемоглобина [16].

Пожилым возрастом является значимым фактором риска инфекционных заболеваний, а наличие РА в 2,7 раза увеличивает риск тяжелых инфекций, требующих госпитализации, и других инфекций в 1,45–1,83 раза [17–19].

Принимая во внимание тот факт, что РАСПН является, так же как и РАСМН, прогрессирующим заболеванием с более высоким риском разрушения суставов [5], с высокой активностью в дебюте, не вызывает сомнения, что данное заболевание требует проведения активной терапии. Более агрессивная терапия также может способствовать профилактике ухудшения общего соматического фона.

В качестве препарата первой линии применяется метотрексат. Согласно данным клинических исследований, метотрексат чаще назначается пациентам с РАСПН, но применяемые дозы ниже, чем у пациентов с РАСМН. Кроме того, популяционное исследование, проведенное в Канаде, показало, что увеличение возраста связано с большей вероятностью прекращения приема метотрексата у впервые диагностированных пациентов с РА [20].

Невозможность применения эффективных доз сБПВП ведет к более частому назначению ГКС. Отмечено, что пациентам с РАСПН чаще назначаются ГКС, а не ГИБП и тсБПВП, для достижения низкой активности заболевания, чем пациентам с РАСМН, несмотря на все известные побочные явления ГКС [21]. Подобные результаты были получены в швейцарской когорте: ГИБП применялись у 6,6% пациентов с РАСПН и у 14,1% пациентов с РАСМН более молодого возраста, в то время как ГКС применялись у 68% пациентов с РАСПН и у 25% пациентов с РАСМН более молодого возраста [22].

Таким образом, применение ГИБП или тсБПВП как монотерапия или в комбинации с сБПВП может

быть необходимой опцией с целью снижения потребности применения ГКС или невозможности применения сБПВП.

Страх врачей перед назначением ГИБП и тсБПВП, обусловленный пожилым возрастом, коморбидным фоном пациентов, риском развития побочных явлений, а также неготовность самих пациентов к приему современных препаратов ведут к отсроченному назначению данной группы препаратов [23, 24].

Целью данной работы является освещение имеющихся данных о современных возможностях применения ГИБП и тсБПВП у пожилых, их эффективности и безопасности у пациентов пожилого возраста с РА.

## ИНГИБИТОРЫ ФНО- $\alpha$ , ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Наиболее изученными и чаще назначаемыми препаратами среди ГИБП являются иФНО- $\alpha$ . Как показывают исследования, иФНО- $\alpha$  одинаково или немного менее эффективны в снижении активности заболевания у пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми [25, 26]. Данные клинических исследований показывают, что эффективность иФНО- $\alpha$  как в группе пациентов пожилого возраста, так и молодого аналогична, особенно с точки зрения клинического ответа, хотя функциональные показатели могут различаться из-за сопутствующих заболеваний и наличия остеоартрита [27, 28]. В японской популяции также была показана сопоставимая эффективность этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба во всех возрастных группах [29]. По данным апостериорного анализа постмаркетингового наблюдения в Японии, голимумаб показал сопоставимое снижение активности заболевания у более молодых (< 75 лет) и пожилых ( $\geq$  75 лет) пациентов [30]. Также продемонстрировал свою сопоставимую эффективность и удержание терапии цертолизумаба пэгол в группах пациентов РАСПН и РАСМН [31]. Интересным является то, что лучший ответ на терапию иФНО- $\alpha$  отмечается у бионаивных пациентов с РАСПН, чем с РАСМН [32]. В когорте KURAMA было показано, что большему количеству пациентов с РАСПН назначали абатацепт или этанерцепт, тогда как пациентам с РАСМН чаще назначали инфликсимаб. Примечательно, что у пациентов с РАСПН наблюдалось более выраженное улучшение показателей DAS28-СОЭ, SDAI и CDAI по сравнению с пациентами с РАСМН, что указывает на то, что пациенты с РАСПН могут иметь лучший ответ на терапию иФНО- $\alpha$ , чем пациенты с РАСМН, особенно на ранних стадиях болезни [33]. Однако замечено негативное влияние продолжительности заболевания на результаты терапии. Так, этанерцепт показал свою эффективность как в группе молодого, так и пожилого возраста с РА, однако пациенты с более длительной продолжительностью заболевания реже достигали ответа по индексам ACR50, ACR70 или ремиссии [34]. Показано, что комбинация ингибитора иФНО- $\alpha$  и метотрексата более эффективна

в улучшении симптомов РА, функциональных показателей, а также замедлении рентгенологического прогрессирования у пожилых пациентов с ранним РА по сравнению с монотерапией метотрексатом [35, 36]. Однако необходимость применения метотрексата в комбинации с иФНО- $\alpha$  с целью наилучшего удержания терапии остается спорной в группе пациентов старше 75 лет. Vechman и соавт. в своем исследовании показали, что в группе пациентов  $\geq 75$  лет на фоне монотерапии иФНО- $\alpha$  количество случаев прекращения лечения из-за неэффективности было ниже, чем из-за нежелательных явлений, по сравнению с более молодыми пациентами, вероятно из-за сниженной иммуногенности и склонности к токсическим реакциям в пожилом возрасте [37]. Примерно одна десятая часть пациентов с РАСПН демонстрирует слабый ответ на ГИБП и тсБПВП, особенно на иФНО- $\alpha$  [38]. Чтобы повысить эффективность и предотвратить развитие нежелательных явлений, необходимы дальнейшие исследования для определения группы неответчиков до начала лечения. Одной из предполагаемых причин слабой эффективности иФНО- $\alpha$  могут быть различия в цитокиновом профиле пациентов. Есть данные, что у пациентов с РАСПН наблюдаются более высокие уровни ИЛ-6 и более низкие уровни ФНО- $\alpha$ , в отличие от пациентов с РАСМН [39].

Несмотря на то что исследования показывают сходную эффективность иФНО- $\alpha$  в разных возрастных группах, в группе пожилого возраста с РА прекращение терапии происходит чаще из-за развития нежелательных явлений [40, 41]. Среди побочных явлений на фоне терапии иФНО- $\alpha$  наиболее частыми являются инфекции дыхательных путей и опоясывающий герпес. Повышенная частота серьезных инфекций отмечается в целом у пожилых пациентов с РА [42, 43]. Увеличение частоты серьезных нежелательных явлений на 20% отмечается у пациентов с РА в первые 6 месяцев терапии иФНО- $\alpha$  [44], а среди пожилых пациентов в первые 3 месяца терапии наблюдается увеличение риска серьезных инфекций в 3 раза [45].

В другом исследовании показано, что частота побочных явлений возрастает с увеличением продолжительности заболевания, а не возраста [46]. При сравнении препаратов из группы иФНО- $\alpha$  между собой этанерцепт показывает лучшую выживаемость терапии, чем адалимумаб и инфликсимаб во всех возрастных группах [46, 47]. Следует отметить, что, хотя иФНО- $\alpha$  могут повышать риск инфекций, воздействие ГК и предшествующее инфицирование являются значимыми факторами риска [48, 49]. Применение ГКС вдвое увеличивает частоту серьезных бактериальных инфекций у пациентов старше 65 лет с четким дозозависимым эффектом [49]. Старение и применение ГК являются независимыми факторами риска развития опоясывающего герпеса у пациентов с РА [50]. Предполагаемая заболеваемость опоясывающим герпесом у пожилых пациентов с РА, получавших иФНО- $\alpha$ , была сопоставима среди всех препаратов иФНО- $\alpha$  и колебалась от 6% до 7% [50, 51].

В отношении регистрации туберкулезной инфекции у пожилых пациентов с РА на фоне терапии иФНО- $\alpha$  данные ограничены.

У пациентов старше 50 лет на фоне терапии иФНО- $\alpha$  отмечается снижение сердечно-сосудистых событий на 13% [52]. Риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности несколько выше у пациентов, получающих иФНО- $\alpha$  [53], однако также стоит учитывать прием ГКС с дозозависимым повышением риска сердечно-сосудистых событий [52, 54].

На фоне терапии иФНО- $\alpha$  не отмечается повышение риска развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией пациентов с РА, как в молодом, так и пожилом возрасте [55].

## ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

иЯК подавляют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний [56]. Как показывают клинические исследования, применение иЯК, в частности тофацитиниба и барицитиниба, в группах пациентов пожилого и более молодого возраста с РА оказывает аналогичное по эффективности действие, но отличается по безопасности [57]. Применение данной группы препаратов привлекательно в отношении использования их у пациентов с тяжело поддающимся лечению РА, т. к. препараты обладают широким антицитокиновым действием [58]. Однако данные о том, что у пациентов старше 50 лет, курильщиков и лиц с наличием хотя бы одного фактора сердечно-сосудистого риска применение тофацитиниба [59] приводило к увеличению частоты нежелательных явлений, таких как серьезные сердечно-сосудистые нежелательные события и злокачественные новообразования, по сравнению с иФНО- $\alpha$ , значительно ограничивает их применение у пожилых и требует взвешенной оценки за и против. Что касается развития серьезных сердечно-сосудистых событий и венозных тромбозов, в 2023 году были опубликованы результаты крупного исследования ( $n = 15\,835$ ) с обнадеживающими результатами: при сравнении 2 групп пациентов с РА, начавших получать иЯК (тофацитиниб, барицитиниб) или адалимумаб, не отмечено значимой разницы в развитии серьезных сердечно-сосудистых событий и венозных тромбозов в группе старше 65 лет [60].

По данным клинических исследований, терапия тофацитинибом и барицитинибом связана с более высокой частотой серьезных инфекций, опоясывающего герпеса у пожилых пациентов с РА по сравнению с более молодыми пациентами [61, 62]. Проведенный апостериорный анализ двух исследований III фазы с применением барицитиниба в дозе 4 мг у пациентов с РА с недостаточным ответом на сБПВП продемонстрировал одинаковую эффективность препарата в разных возрастных группах



(< 50 лет, ≥ 50 и < 65 лет, ≥ 65 лет). Что касается безопасности, то в старшей возрастной группе наблюдался более высокий процент пациентов с нежелательными явлениями, СНЯ и серьезными инфекциями, при этом число случаев было выше на фоне терапии барицитинибом. Также число участников, которые прекратили прием лекарств из-за нежелательных явлений, СНЯ или смерти, было больше в старшей группе. Следует отметить, что частота серьезных инфекций была сопоставима в более молодых возрастных группах и выше у пациентов на терапии барицитинибом по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в группе пациентов ≥ 65 лет [63].

В характеристике препарата барицитиниб есть указание для применения сниженной дозы — 2 мг вместо 4 мг в день — для пациентов старше 75 лет. Аналогично, филготиниб также рекомендуется назначать в более низкой суточной дозе (100 мг/день) лицам в возрасте > 75 лет по сравнению с более молодыми пациентами (200 мг/день) (в настоящее время препарат в России не зарегистрирован) [64].

При апостериорном анализе данных клинической программы SELECT III фазы по ревматоидному артриту, в котором оценивался профиль безопасности упадацитиниба, был выявлен повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых событий, венозных тромбозов и злокачественных новообразований (исключая немеланомный рак кожи) у пациентов высокого риска РА, сопоставимый в группах, получавших упадацитиниб и адалимумаб. Однако в группе пациентов, получавших упадацитиниб, наблюдался повышенный риск в отношении развития опоясывающего герпеса и немеланомного рака кожи. Повышенная частота серьезных инфекций наблюдалась у пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском, получавших упадацитиниб [65].

Тем не менее необходимы более масштабные исследования для определения ниши для применения данной группы препаратов у пациентов пожилого возраста с РА.

## ИНГИБИТОРЫ ИЛ-6, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Класс ингибиторов ИЛ-6 в России представлен тоцилизумабом (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG 1), сарилумабом (человеческое моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6), олокизумабом (Ат непосредственно к самому ИЛ-6) и левалиумабом (Ат к рИЛ-6). У пациентов с РАСПН наблюдаются более высокие уровни ИЛ-6 и СРБ в сыворотке, чем у пациентов с РАСМН [66]. Именно повышенные уровни ИЛ-6 могут объяснять яркие системные проявления у пациентов с РАСПН. Пунци и др. продемонстрировали повышенные уровни ИЛ-6 в синовиальной жидкости пациентов с РАСПН по сравнению с пациентами с РАСМН, тогда как по уровням ИЛ-1, ИЛ-18 группы

не отличались [67]. Теоретические основы говорят о преимуществе применения данного класса у пациентов с РАСПН. К преимуществам также можно отнести и низкую иммуногенность данных препаратов [68] с возможностью применения иИЛ-6 в качестве монотерапии. Однако в исследованиях отмечается снижение эффективности тоцилизумаба с возрастом. Французское исследование показало, что среди 222 пациентов с РА, получавших ТЦЗ, у пациентов старше 65 лет были более низкие показатели клинического ответа и частоты ремиссии по сравнению с более молодыми пациентами (40% против 61% и 28% против 46% соответственно;  $p < 0,05$ ) [69], хотя показатели удержания терапии были схожими в группах. При сравнении тоцилизумаба и абатацепта показаны схожие показатели по удержанию терапии благодаря эффективности у пациентов с РА старше 65 лет. При сравнении показателей удержания терапии на фоне применения тоцилизумаба, абатацепта и иФНО-α лучший результат был получен в группе тоцилизумаба у пациентов в возрасте < 75 лет; у пациентов ≥ 75 лет показатели удержания были сопоставимы для тоцилизумаба и абатацепта [70].

Что касается безопасности, то наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии тоцилизумабом являются инфекционные заболевания и аллергические реакции [69]. Изменения липидного профиля, включая повышение уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, часто наблюдаемые на фоне терапии тоцилизумабом, как показали исследования, не связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца [71]. По общему риску развития тяжелых инфекций: пневмонии и Herpes Zoster — инфекции, данные сопоставимы с другими ГИБП [69, 72].

Частота отмены тоцилизумаба из-за побочных эффектов также сопоставима с иФНО-α, но выше, чем на терапии абатацептом [73]. С другой стороны, наблюдательное когортное исследование с использованием данных регистра биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита Британского общества ревматологов выявило повышенный риск (ОР 1,22, 95% ДИ от 1,02 до 1,47) тяжелых инфекций, определяемых как инфекции, приводящие к смерти, госпитализации или необходимости внутривенного введения антимикробных препаратов, при применении тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом [74]. Напротив, другое исследование по изучению безопасности ингибиторов ИЛ-6 среди пожилых пациентов с РА предоставило дополнительные данные, свидетельствующие о том, что терапия иИЛ-6 достаточно хорошо переносится [75, 76]. Факторы риска, специфичные для пациента, такие как сопутствующие заболевания, могут оказывать более существенное влияние на риск тяжелой инфекции, чем выбор ГИБП между иФНО-α и иИЛ-6 [77].

Сарилумаб прицельно не изучался в когорте пациентов пожилого возраста с РА, однако весной 2024 года он был зарегистрирован FDA по показанию

«ревматическая полимиалгия», заболеванию, которое развивается исключительно у лиц старше 50 лет [78]. Несмотря на разные заболевания, полученные в исследовании, благоприятные данные о безопасности и переносимости препарата могут быть косвенно отнесены к использованию данного препарата у пожилых пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями [79].

В отношении олокизумаба и левилимаба специальных исследований не проводилось, однако косвенные данные о безопасности этих препаратов у пожилых могут быть получены из опыта лечения COVID-19, когда данная терапия назначалась наиболее коморбидным и тяжелым больным и демонстрировала при этом приемлемые показатели безопасности [80, 81]. Кроме того, механизм действия олокизумаба (мАт направлены не к рецептору, а непосредственно к самому ИЛ-6) потенциально может давать преимущества данному препарату в сравнении с другими ГИБП данной группы: связывание мАт непосредственно с ИЛ-6, в отличие от блокирования его рецепторов, не увеличивает уровень ИЛ-6 в крови, что может повышать безопасность препарата [82].

В целом можно заключить, что данная группа препаратов представляется в некоторой степени патогенетически обоснованной у пациентов пожилого возраста с РА, однако для более уверенных выводов необходимы дальнейшие исследования.

## РИТУКСИМАБ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Данные по применению ритуксимаба у пожилых ограничены и противоречивы. Что касается эффективности, многоцентровое проспективное исследование (n = 2484) продемонстрировало, что улучшение показателя DAS28 под действием RTX было одинаковым у пациентов в возрасте 40–59 лет и > 60 лет [83]. Напротив, другое исследование реестра (n = 1709) показало, что снижение DAS28 было значительно менее выражено у пациентов в возрасте > 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 50 лет [84]. Во французском исследовании была проанализирована эффективность ритуксимаба, и было обнаружено, что во всех возрастных группах были схожие клинические ответы, однако пациенты в возрасте от 65 до 75 лет с большей вероятностью отвечали на терапию, чем пациенты старше 75 лет, в течение одного года наблюдения (ОШ 3,81, 95 % ДИ 1,14–12,79) [85].

Что касается безопасности, немецкое когортное исследование показало, что серьезные нежелательные явления были сопоставимыми у пациентов в возрасте < 40 лет (2,5%) и пациентов в возрасте > 60 лет (3,2%) [83]. Другое французское исследование показало, что тяжелые инфекции чаще наблюдались у пациентов в возрасте 65–74 лет (19,5%) и > 75 лет (26,5%), чем у пациентов в возрасте < 50 лет (5%) [84]. При длительном лечении ритуксимабом (11 лет) явного риска сердечно-сосудистых событий и злокачественных

новообразований не наблюдалось [85]. При оценке безопасности ритуксимаба необходимо учитывать опыт COVID-19: в нескольких исследованиях было показано, что среди пациентов, получавших данный препарат, отмечалась более высокая смертность по сравнению с другими ГИБП [86, 87].

Важно отметить, что терапия ритуксимабом требует контроля уровня иммуноглобулинов в крови, что особенно важно у пожилых пациентов [88].

В целом ритуксимаб может быть столь же или менее эффективным и безопасным, особенно у очень пожилых пациентов (в возрасте > 75 лет), по сравнению с более молодыми пациентами.

## АБАТАЦЕПТ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Абатацепт, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов, продемонстрировал благоприятный профиль эффективности у пожилых пациентов с РА, с самым высоким показателем удержания среди семи других ГИБП по клиническому ответу и переносимости. По данным исследований, абатацепт показывает самую низкую частоту прекращения лечения из-за недостаточной эффективности и развития токсических побочных эффектов среди ГИБП у пожилых пациентов с РА (в возрасте ≥ 65 лет) [89]. Во французском исследовании абатацепт демонстрирует эффективность как в группе молодых, так и в группах 65–74 лет и старше 74 лет [90]. Кроме того, эффективность не зависит от приема метотрексата [91]. Есть данные о том, что на фоне терапии абатацептом снижаются титры АЦЦП в сыворотке, которые коррелируют с тяжестью интерстициального поражения легких у пациентов с РА, что определяет эффективность препарата. Наличие положительного титра АЦЦП в сыворотке у пожилых пациентов с РА является предиктором устойчивой клинической ремиссии [92]. Абатацепт, как показало исследование, является наиболее часто применяемым ГИБП при РАСПН (29%), далее голимумаб в 17%, тоцилизумаб в 16%, этанерцепт в 13%, цертолизумаб пэгол в 10%, адалимумаб в 6%, инфликсимаб в 6% и иЯК в 3% случаев. В группе пациентов с РАСМН более часто назначался тоцилибумаб (в 23%), абатацепт был на втором месте (20%) [93].

Что касается профиля безопасности, стоит отметить положительное влияние на сердечно-сосудистые риски. Важно понимать, что адекватная терапия ревматоидного артрита, независимо от того, какой препарат использовался, значимо снижает вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [94].

На фоне терапии абатацептом риск острого инфаркта миокарда был на 28% ниже, чем у пациентов, получавших иФНО-α (адалимумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб) [54]. Риск инфекций сопоставим с другими ГИБП, риск госпитальных инфекций даже ниже в сравнении с иФНО-α [95] или другими ГИБП [96]. Однако риск серьезных инфекций на терапии абатацептом может

быть обусловлен пожилым возрастом и наличием тяжелых инфекций в анамнезе [97]. Что касается риска злокачественных образований, то стоит иметь настороженность в отношении развития меланомы [98]. Повышения риска других злокачественных новообразований в настоящее время не отмечается [99].

Учитывая вышесказанное, можно сказать, что абатацепт показывает свою эффективность, наилучший профиль безопасности с хорошими показателями по удержанию терапии у пожилых пациентов, что делает его привлекательным при выборе терапии из имеющихся ГИБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия тсБПВП и ГИБП у пожилых пациентов с РА показывает свою эффективность, однако прослеживается тенденция к некоторому снижению эффективности с возрастом; данные препараты могут быть полезны в достижении низкой степени активности заболевания или ремиссии. Кроме того, их назначение может снизить потребность применения у данной категории пациентов ГКС, снизив риск развития побочных явлений и увеличения роста сопутствующих заболеваний. Кроме того, может рассматриваться монотерапия ГИБП у пожилых пациентов, что позволит снизить токсическое влияние препаратов, особенно учитывая возраст-ассоциированное снижение СКФ. В отношении безопасности: назначение тсБПВП и ГИБП должно быть взвешенным и обоснованным, а также иметь мультидисциплинарный подход с привлечением врачей других специальностей, и особенно гериатров, для своевременного выявления сопутствующих заболеваний и их коррекции. Требуется проведение дальнейших исследований по применению тсБПВП и ГИБП у пожилых пациентов с разработкой алгоритмов ведения данной категории больных, рекомендаций по выбору препарата и необходимости коррекции дозы в старших возрастных группах.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### Участие авторов

Анализ литературы и написание статьи: Пыхти-на В.С., Мешков А.Д.

Корректировки и одобрение финальной версии рукописи: Мешков А.Д., Стражеско И.Д., Мачехина Л.В.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Safiri S, Kolahi A, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MEA. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2019;215920. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>.
2. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, Berenbaum F, Cantagrel A, Constantin A. Effect of age

at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016 Oct;83(5):511–5. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.010. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26992954.

3. Rasch E, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg M. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 2003;48:917–26. <https://doi.org/10.1002/art.10897>.

4. Marín JS, Mazenett-Granados EA, Salazar-Urbe JC, Sarmiento M, Suárez JF, Rojas M, Munera M, Pérez R, Morales C, Dominguez JJ, Anaya JM. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2023 Oct;22(10):103409. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103409. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37597602.

5. Ke Y, Dai X, Xu D, Liang J, Yu Y, Cao H, Chen W, Lin J. Features and Outcomes of Elderly Rheumatoid Arthritis: Does the Age of Onset Matter? A Comparative Study From a Single Center in China. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):243–254. doi: 10.1007/s40744-020-00267-8. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33315188; PMCID: PMC7991049.

6. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;102:199–209.

7. Panda A, Arjona A, Sapey E. et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009;30:325–33.

8. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185–94.

9. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev* 2011;10:330–5.

10. Boraschi D, Aguado MT, Dutel C. et al. The gracefully aging immune system. *Sci Transl Med* 2013;5:185ps8.

11. Pawelec G. Immunosenescence comes of age. Symposium on Aging Research in Immunology: The Impact of Genomics. *EMBO Rep*. 2007 Mar;8(3):220–3. doi: 10.1038/sj.embor.7400922. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17304236; PMCID: PMC1808042.

12. Gao Y, Cai W, Zhou Y, Li Y, Cheng J, Wei F. Immunosenescence of T cells: a key player in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res*. 2022 Dec;71(12):1449–1462. doi: 10.1007/s00011-022-01649-0. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36280621.

13. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185–94.

14. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, Mikuls TR, Delzell E, Saag KG, Safford MM, DuVall S, Alexander K, Napalkov P, Winthrop KL, Burton MJ, Kamau A, Baddley JW. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):990–7. doi: 10.1002/acr.22281. PMID: 24470378; PMCID: PMC5059836.

15. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234572.

16. Chen YM, Chen LK, Lan JL, Chen DY. Geriatric syndromes in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1261–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep195. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19651885.

17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2294–2300. doi: 10.1002/art.10529.

18. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.

19. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265.

20. Bernatsky S, Ehrmann Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: Analysis of administrative health databases in Québec, Canada. *Drugs Aging*. 2008;25:879–884. doi: 10.2165/00002512-200825100-00007.



21. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1226–1229. doi: 10.1136/ard.2005.051144.
22. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(4):671–677. doi: 10.1093/rheumatology/keu399.
23. Radovits BJ, Fransen J, Eijbsbouts A, van Riel PL, Laan RF. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):906–910. doi: 10.1093/rheumatology/kep129.
24. Schmajuk G, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Avorn J, et al. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):928–934. doi: 10.1002/art.22890.
25. Genevay S, Finckh A, Ciurea A et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57:679–85.
26. Radovits BJ, Kievit W, Fransen J et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1470–3.
27. Genevay S., Finckh A., Ciurea A., Chamot A.M., Kyburz D., Gabay C. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:679–685. doi: 10.1002/art.22688.
28. Radovits B.J., Kievit W., Fransen J., van de Laar M.A., Jansen T.L., van Riel P.L., Laan R.F. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1470–1473. doi: 10.1136/ard.2008.094730
29. Jinno S., Onishi A., Dubreuil M., Akashi K., Hashimoto M., Yamamoto W., Murata K., Takeuchi T., Kotani T., Maeda Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between elderly-onset and young-onset RA patients: The ANSWER cohort study. *Rheumatol. Int*. 2020;40:1987–1995. doi: 10.1007/s00296-020-04660-y.
30. Okazaki M, Kobayashi H, Ishii Y et al. Real-world treatment patterns for golimumab and concomitant medications in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Ther* 2018;5:185–201.
31. Torrente-Segarra V, Fernandez Prada M, Exposito Moliner R et al. How elderly rheumatoid arthritis patients respond at one year of treatment with certolizumab pegol. *Rheumatol Int* 2019;39:395–8.
32. Ochi S., Saito K., Mizoguchi F., Kato S., Tanaka Y. Insensitivity versus poor response to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Arthritis Res. Ther*. 2020;22:41. doi: 10.1186/s13075-020-2122-5.
33. Murata K., Ito H., Hashimoto M., Nishitani K., Murakami K., Tanaka M., Yamamoto W., Mimori T., Matsuda S. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int. J. Rheum. Dis*. 2019;22:1084–1093. doi: 10.1111/1756-185X.13428.
34. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging*. 2007;24(3):239–254. doi: 10.2165/00002512-200724030-00005.
35. Koller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1575–1580. doi: 10.1093/rheumatology/kep291.
36. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(2):234–245.
37. Bechman K, Oke A, Yates M, Norton S, Dennison E, Cope AP, Galloway JB. Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis? An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2563–2571. doi: 10.1093/rheumatology/kez671. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):2033. PMID: 31998962; PMCID: PMC7449803.
38. Ochi S., Mizoguchi F., Nakano K., Tanaka Y. Similarity of Response to Biologics Between Elderly-onset Rheumatoid Arthritis (EORA) and Non-EORA Elderly Patients: From the FIRST Registry. *J. Rheumatol*. 2021;48:1655–1662. doi: 10.3899/jrheum.201135.
39. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55:250–258. doi: 10.1159/000164393.
40. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:90–6.
41. Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Geriatrics* 2009;64:22–8.
42. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:353–61.
43. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging* 2007;24:239–54.
44. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011;50:124–31.
45. Toh S, Li L, Harrold LR et al. Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:524–34.
46. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2016;55:523–34.
47. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:560–8.
48. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:353–61.
49. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754–64.
50. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1364–71.
51. Iwanaga N, Arima K, Terada K et al. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis* 2017;20:346–52.
52. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J et al. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2015;1:e000080.
53. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336–41.
54. Zhang J, Xie F, Yun H et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1813–8.
55. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:48–58.
56. M. Gema Bonilla-Herna et al. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. *Rheumatology* 2011;50:1542–1550 <http://dx.doi.org/doi:10.1093/rheumatology/ker192>
57. Novella-Navarro M., Balsa A. Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis in Older Adults: Implications of Ageing for Managing Patients. *Drugs Aging*. 2022;39:841–849. doi: 10.1007/s40266-022-00976-5.
58. Ochi S., Sonomoto K., Nakayamada S., Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat

rheumatoid arthritis patients: From the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:61. doi: 10.1186/s13075-022-02744-7.

59. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L., Germino R., Menon S., Sun Y., Wang C., et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2022; 386:316–326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.

60. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;82(2):182–188. doi: 10.1136/ard-2022-222824. Epub 2022 Oct 5. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov; 82(11):e222. PMID: 36198438.

61. Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L., Mebus C.A., Terry K.K., Biswas P., Jones T.V. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2017;35:390–400.

62. Fleischmann R., Alam J., Arora V., Bradley J., Schlichting D.E., Muram D., Smolen J.S. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546.

63. Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, Smolen JS. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017 Oct 10;3(2):e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546. PMID: 29071120; PMCID: PMC5640108.

64. Genovese M.C., Kalunian K., Gottenberg J.E., Mozaffarian N., Bartok B., Matzkies F., Gao J., Guo Y., Tasset C., Sundry J.S., et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:315–325. doi: 10.1001/jama.2019.9055.

65. Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, Mysler E, Yamaoka K, Richez C, Palac H, Dilley D, Liu J, Strenghtolt S, Burmester G. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep;82(9):1130–1141. doi: 10.1136/ard-2023-223916. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37308218; PMCID: PMC10423494.

66. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM et al. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology* 2009;55:250–8.

67. Punzi L., Bertazzolo N., Pianon M., Rizzi E., Rossini P., Todesco S. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging*. 1996;8:277–281. doi: 10.1007/BF03339579.

68. Burmester GR, Choy E, Kivitz A et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1078–85.

69. Pers Y.M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C., Bourichi W., Prades B.P., Wendling D., Gaudin P., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine*. 2015;82:25–30. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.010.

70. Kawabe A, Nakano K, Kubo S et al. Differential long-term retention of biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis by age group from the FIRST registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:136.

71. Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2013;229:174–81.

72. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res* 2015;67:731–6.

73. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0216624.

74. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid

arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2018;77:905–910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825.

75. Jinno S., Onishi A., Dubreuil M., Hashimoto M., Yamamoto W., Murata K., Takeuchi T., Kotani T., Maeda Y., Ebina K., et al. Comparison of the drug retention and reasons for discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-6 inhibitors in Japanese patients with elderly-onset rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:116. doi: 10.1186/s13075-021-02496-w.

76. Pawar A., Desai R.J., Solomon D.H., Santiago Ortiz A.J., Gale S., Bao M., Sarsour K., Schneeweiss S., Kim S.C. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study. *Ann. Rheum. Dis*. 2019;78:456–464. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.

77. Mori S., Yoshitama T., Hidaka T., Sakai F., Hasegawa M., Hashiba Y., Suematsu E., Tatsukawa H., Mizokami A., Yoshizawa S., et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS ONE*. 2017;12:e0179179. doi: 10.1371/journal.pone.0179179.

78. Sarilumab (Kevzara) for polymyalgia rheumatica. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 May 13;66(1702):77–78. doi: 10.58347/tml.2024.1702c. PMID: 38696312.

79. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, Akinlade B, Wong W, Bhore R, Lin Y, Buttgerit F, Devauchelle-Pensec V, Rubbert-Roth A, Yancopoulos GD, Marrache F, Patel N, Dasgupta B; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263–1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452. PMID: 37792612.

80. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM, Pasechnik ES, Popov VV, Smolyarchuk EA, Gordeev IG, Gilyarov MY, Fomina DS, Seleznev AI, Linkova YN, Dokukina EA, Eremeeva AV, Pukhtinskaya PS, Morozova MA, Zinkina-Orikhan AV Lutskii AA. The efficacy and safety of levilumab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021 Dec;70(10-12):1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586459; PMCID: PMC8479713.

81. Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, Simakov AI, Rabets SY, Tikhonova EP, Kurmaeva DY, Petrushin MA, Mashkov AS, Gayazova EV, Yasheva IV, Andreev MA, Khinovker VV, Karpunin AY, Berezanskiy BV. [Experience of olokizumab use in COVID-19 patients]. *Ter Arkh*. 2020 Dec 15;92(12):148–154. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522. PMID: 33720587.

82. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs*. 2024 Jan;38(1):61–71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37989892; PMCID: PMC10789669.

83. Wendler J, Burmester GR, Sorensen H et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2484 patients. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R80.

84. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res* 2014;66:1289–95.

85. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm safety of rituximab: final report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 years. *J Rheumatol* 2015;42:1761–6.

86. Ekin A, Coskun BN, Dalkilic E, Pehlivan Y. The effects of COVID-19 infection on the mortality of patients receiving rituximab therapy. *Ir J Med Sci*. 2023 Aug;192(4):1959–1973. doi: 10.1007/s11845-022-03193-6. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36258064; PMCID: PMC9579651.

87. Al-Adhoubi NK, Ali M, Wahshi HA, Salmi IA, Al-Balushi F, Lawati TA, Mohammed A, Muqbal AA, Kalbani HA, Al-Abrawi S, Khamis F. COVID-19 Mortality in Patients with Rheumatic Diseases:



A Real Concern. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(3):234-242. doi: 10.2174/1573397118666220412114514. PMID: 35418287.

88. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169. PMID: 30646343; PMCID: PMC6324375.

89. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0216624.

90. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology* 2016;55:874–82.

91. Zhang J, Xie F, Delzell E et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2015;67:624–32.

92. Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K et al. Differences in predictive factors for sustained clinical remission with abatacept between younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis: results from the ABROAD study. *J Rheumatol* 2016;43:1974–83.

93. Jinno S, Onishi A., Dubreuil M., Akashi K., Hashimoto M., Yamamoto W., Murata K., Takeuchi T., Kotani T., Maeda Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between

elderly-onset and young-onset RA patients: The ANSWER cohort study. *Rheumatol. Int.* 2020;40:1987–1995. doi: 10.1007/s00296-020-04660-y.

94. Chen SK, Liao KP, Liu J et al. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched cohort study. *Arthritis Care Res* 2020;72:9–17. WorldCat

95. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56–66.

96. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1108–13.

97. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, Poppa CD. Low disease activity (DAS28≤3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1693-1699. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28606965.

98. De Garmay S, Bagheri H, Despas F et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology* 2020;59:2360–7.

99. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol* 2013;40:787–97.

# НАРУШЕНИЯ СНА В ГЕРИАТРИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-75-85

УДК: 616.8-009.836

Исаев Р.И.<sup>1</sup>, Мхитарян Э.А.<sup>1</sup>, Василевская В.В.<sup>1</sup>, Мараховская Е.А.<sup>2</sup>,  
Ткачева О.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

Нарушения сна у пожилых встречаются чаще, чем у людей в более молодом возрасте, и связаны с полифакториальным генезом, а также ухудшением качества жизни и снижением функционального статуса. Исследования показали, что нарушение сна является важным гериатрическим синдромом. Взгляд на нарушения сна с позиции гериатрического синдрома дает возможность рассматривать данную проблему как звено в цепи разнообразных возраст-ассоциированных состояний, часто имеющих двусторонние связи, и позволяет формировать мультидисциплинарный, целостный подход в диагностических и терапевтических мероприятиях. В статье описан патогенез нарушений сна в рамках гериатрической модели, приведены основные первичные типы нарушений сна, гериатрические и нейрогериатрические синдромы, а также психосоциальные факторы, ассоциированные с нарушениями сна в пожилом возрасте. Обсуждаются методы их диагностики и ведения согласно современным подходам.

**Ключевые слова:** нарушения сна; гериатрический синдром; гериатрическая медицина сна; полифакториальность; инсомния; синдром обструктивного апноэ сна; синдром беспокойных ног; диагностика; лечение.

**Для цитирования:** Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Василевская В.В., Мараховская Е.А., Ткачева О.Н. Нарушения сна в гериатрии. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 75–85. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-75-85

## SLEEP DISORDERS IN GERIATRICS

Isaev R.I.<sup>1</sup>, Mkhitaryan E.A.<sup>1</sup>, Vasilevskaya V.V.<sup>1</sup>, Marakhovskaya E.A.<sup>2</sup>,  
Tkacheva O.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Sleep disorders are more prevalent among older individuals in comparison to younger individuals, leading to a deterioration in quality of life and functional status. These conditions are recognized as significant geriatric syndrome.

Viewing sleep disorders through the framework of geriatric syndrome facilitates the recognition of this issue as an interconnected element within a range of age-related conditions, often displaying a bidirectional association. Consequently, this perspective supports the formulation of a holistic, multidisciplinary approach to diagnosis and therapeutic interventions. This article discusses the pathogenesis of sleep disorders in older individuals, the main types of sleep disorders, geriatric and neurogeriatric syndromes, and the psychosocial factors linked to sleep disorders in the older population. It also covers methods for diagnosing and managing sleep disorders based on modern approaches.

**Keywords:** sleep disorders; geriatric syndrome; geriatric sleep medicine; multifactoriality; insomnia; obstructive sleep apnea syndrome; restless legs syndrome; diagnosis; treatment.

**For citation:** Isaev R.I., Mkhitarian E.A., Vasilevskaya V.V., Marakhovskaya E.A., Tkacheva O.N. Sleep disorders in geriatrics. *Problems of Geroscience*. 2024; 2(6): 75–85. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-75-85

## СОКРАЩЕНИЯ:

БА — болезнь Альцгеймера  
ГС — гериатрический синдром  
ГШД — гериатрическая шкала депрессии  
(Geriatric Depression Scale (GDS-15))  
МБА — медленноволновая активность  
СБН — синдром беспокойных ног  
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна  
Сон без БДГ — сон без быстрых движений глаз  
Сон с БДГ — сон с быстрыми движениями глаз

## ВВЕДЕНИЕ

Как в отечественной, так и зарубежной литературе встречается много публикаций, посвященных физиологии и нарушениям сна в молодом и среднем возрасте. Согласно эпидемиологическим данным, с 2020 по 2050 год в мире ожидается увеличение людей в возрасте 65 лет и старше более чем в 2 раза, с 727 млн до 1,5 млрд человек соответственно [1]. Доля пожилых людей в России также растет, по состоянию на 2020 год она составляла 24,5% от численности всего населения [2]. При этом, по данным отечественных исследований, распространенность нарушений сна в пожилом возрасте выше, чем в более молодом [3]. По данным зарубежного исследования с участием людей старше 65 лет, у 43% из них было отмечено нарушение засыпания и поддержания сна [4]. Среди гериатрических пациентов распространенность нарушений сна преобладает у одиноких пожилых женщин, однако появляется склонность к их преобладанию у мужчин после 85 лет [5].

Одной из актуальных проблем является сформировавшееся в обществе и нередко в медицинском сообществе ложное представление о том, что нарушение сна в пожилом возрасте является нормальным

явлением, сопутствующим старению организма, что отражается в недооценке его негативного вклада на физическое и психоэмоциональное состояние. Данные литературы показывают, что нарушение сна в пожилом возрасте имеет полифакториальную картину. Принятое классическое разделение нарушений сна на первичные и вторичные расстройства часто может не отражать сложного патогенеза изменений в данном возрасте. С учетом особенностей сна в пожилом возрасте имеется необходимость развития гериатрической медицины сна, также известной как медицина пожилого возраста, которая является молодым направлением, представляющим собой профилактику, диагностику и лечение нарушений сна у пожилых людей [6]. Согласно российским клиническим рекомендациям по старческой астении, гериатрический синдром — многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений [7]. Нарушение сна у пожилых людей, согласно современной гериатрической концепции, имеет все признаки гериатрического синдрома: полифакториальный генез; высокая распространенность; неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз жизни пожилого человека; вовлечение различных систем организма [8]. Взгляд на нарушение сна с позиции гериатрического синдрома дает возможность рассматривать данную проблему как звено в цепи разнообразных возраст-ассоциированных состояний, часто имеющих двусторонние связи, и формировать мультидисциплинарный, целостный подход в диагностических и терапевтических мероприятиях. Повышение риска нарушений сна в рамках гериатрического синдрома связано со многими

Таблица 1.

**Факторы, повышающие риск нарушения сна [9].**

1.	Склонность к сочетанию в пожилом возрасте нескольких типов расстройств сна
2.	Проблема полипрагмазии
3.	Частые госпитализации в стационар
4.	Полиморбидность, склонность к хроническим заболеваниям
5.	Социальные факторы: одиночество, потеря близкого человека

факторами. Одни из самых значимых из них представлены в таблице 1.

В свою очередь, нарушение сна в пожилом возрасте сопряжено с рядом осложнений и коморбидных состояний, которые ухудшают качество жизни и снижают функциональный статус в данной возрастной группе. Показано, что расстройство сна приводит у пожилых людей к депрессии, тревоге [10], ухудшению когнитивных функций [11], увеличению количества госпитализаций [12], увеличению риска помещения в дома престарелых и суицида [13], повышению смертности [14]. Повышение смертности увеличивается чаще в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, суицидом, инсультом. При этом было показано, что у пожилых людей, которые спят нормально, риск смерти от этих причин в два раза ниже [14].

## ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ СНА В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С увеличением возраста цикл сон-бодрствование становится особенно уязвимым к различным расстройствам. С одной стороны, это связано с изменениями цикла сон-бодрствование при физиологическом старении, а с другой — с увеличением воздействия ряда медикосоциальных проблем, характерных для пожилого возраста. У пожилых людей увеличивается количество ночных пробуждений, уменьшается представленность медленно-волновой активности (МВА) сна без быстрых движений глаз (сон без БДГ) и представленность сна с быстрыми движениями глаз (сон с БДГ) [15]. У пожилых людей может увеличиваться время засыпания, имеется склонность к более раннему пробуждению по утрам, а также отмечается склонность к дремоте [16]. За счет увеличения частоты ночных пробуждений сон становится фрагментированным, уменьшаются амплитуда МВА сна без БДГ и время сна с БДГ, что приводит к снижению качества и эффективности сна [14, 17]. Имеются данные, что после 60 лет в течение каждого десятилетия МВА сна без БДГ уменьшается приблизительно на 2% [18]. У пожилых людей отмечается десинхронизация циркадных ритмов, которые в норме регулируют температуру тела, секрецию гормонов и артериальное давление [14]. Циркадная система играет важную роль в цикле сон-бодрствование,

а именно в способности засыпать и поддерживать бодрствование [19]. Супрахиазматические ядра регулируют циклы сна и бодрствования, секрецию гормонов с помощью специальных сигналов, позволяющих подстроить ритм к 24-часовому циклу. В результате процессов старения способность ядер поддерживать стабильный циркадный ритм снижается, как и выработка кортизола и мелатонина. Кроме этого, в пожилом возрасте сетчатка становится менее чувствительной к свету, что также способствует циркадным нарушениям [9].

Наиболее полно этиология и патогенез нарушения сна в рамках гериатрического синдрома на сегодняшний день рассматриваются в рамках концептуальной модели, предложенной Frago S., которая является адаптированной гериатрической версией модели Spielman A. [19]. Согласно данной гериатрической модели, нарушение сна в пожилом возрасте имеет полифакториальный характер, при этом процесс старения связан с факторами, которые разделены на три группы:

1. Предрасполагающие факторы. Включают в себя вышеописанные изменения цикла сон-бодрствование при физиологическом старении, которые создают состояние уязвимости, “хрупкости” сна пожилого человека и predispose к его расстройству.

2. Провоцирующие факторы. Представляют собой широкий круг различных факторов, которые часто сочетаются и непосредственно приводят к нарушению сна. К данным факторам авторы гериатрической модели относят широкий круг различных соматических, психических, неврологических состояний, а также первичные нарушения сна и прием лекарственных средств, нарушающих сон.

3. Поддерживающие факторы. В данную группу выделены факторы психосоциального генеза, часто сопутствующие старению, которые усиливают влияние predisposing и провоцирующих факторов и служат закреплению у пожилых людей нарушения сна, даже при условии дальнейшего устранения корригируемых факторов [19]. С учетом развития гериатрической медицины за последние два десятилетия появились новые данные об ассоциациях с нарушениями сна различных гериатрических и нейрогериатрических синдромов, которые также необходимо отнести к провоцирующим факторам (рис. 1)

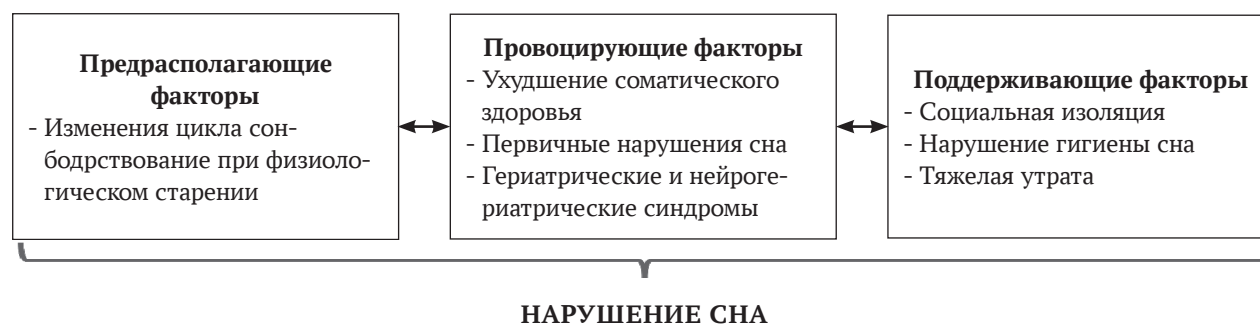


Рисунок 1. Гериатрическая модель нарушения сна при старении (адаптированная авторами статьи версия модели Fragoso С.)

С учетом представленной модели стоит более детально выделить некоторые актуальные провоцирующие факторы нарушения сна в пожилом возрасте, среди которых важную роль играют распространенные первичные нарушения сна у пожилых людей, гериатрические и нейрогериатрические синдромы, а также поддерживающие факторы, представленные психосоциальными факторами.

## ОСНОВНЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ СНА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Согласно международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (МКРС 3-го пересмотра) выделяют более 80 типов нарушений сна [20]. Из них одними из наиболее часто встречающихся в клинической практике у пожилых людей являются инсомния, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и синдром беспокойных ног (СБН) [9, 19]. По международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) инсомнию (бессонницу) определяют как состояние неудовлетворительной продолжительности и/или неудовлетворительного качества сна, которое сохраняется в течение значительного отрезка времени и включает трудности засыпания, трудности оставаться в состоянии сна или раннее окончательное пробуждение. При этом, согласно данной классификации, инсомния делится по своему генезу на органическую (G47.0) и неорганическую (F51.0), представляя коды из разных классов (нервных болезней и психических расстройств). Согласно данным литературы, чувствительность критериев классификации МКБ-10 намного ниже по сравнению с другими общепринятыми классификациями. Например, согласно международной классификации расстройств сна второго пересмотра (МКРС 2-го пересмотра) распространенность инсомнии составляет 15%, в то время как по критериям МКБ-10 только 4% [21, 22]. По более современному определению МКРС 3-го пересмотра, инсомния — клинический синдром, который характеризуется жалобами на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени) и связанными с этим нарушениями в период дневного бодрствования, возникающими даже когда времени и условий для сна достаточно [20]. Выделяют различные подтипы инсомнии, которые могут сочетаться. Одним из частых подтипов является

психофизиологическая инсомния. Для нее характерно наличие у пациента соматизированного напряжения по поводу своего расстройства сна, «боязни постели», в результате чего формируется стойкая ассоциация инсомнии с местом сна [3]. В исследованиях показано, что инсомния нарушает качество жизни и ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых расстройств, ухудшением когнитивных функций [22, 23]. Lichstein К. и соавт. проанализировали 20 исследований и показали, что в 60% случаях распространенность и тяжесть инсомнии были ассоциированы с увеличением возраста [24]. В эпидемиологическом исследовании с участием 1,1 млн человек из разных стран было выявлено, что симптомы инсомнии были наименее частыми у 26–40-летних и наиболее частыми у людей в возрасте старше 65 лет [25]. При этом у пожилых людей имеется тенденция к более высокой распространенности инсомнии при наличии сопутствующих соматических и психических расстройств, которая может достигать 60% и более [26]. В исследовании, в котором принимали участие 6800 пожилых человек, ежегодная заболеваемость инсомнией составляла приблизительно 5% [27]. Распространенность инсомнии выше у женщин, чем у мужчин [28, 29], при этом факторами риска инсомнии для женщин являются возраст 70 лет и старше, низкий уровень образования и наличие психического расстройства [28]. Отсутствие лечения инсомнии и использование снотворных средств — факторы риска падений у пожилых людей [30, 31]. Инсомния у пожилых людей приводит к депрессии, тревожным расстройствам, злоупотреблению алкоголем и лекарственными средствами, а также снижению автономности [14, 32]. Также метаанализ у исследуемых 60 лет и старше показал, что инсомния связана со значительным риском развития деменции [33].

СОАС — нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей, что обычно вызывает снижение насыщения крови кислородом и фрагментацию сна, а также сопровождается храпом [34]. Пациенты с СОАС могут жаловаться на плохое качество сна, слабость, проблемы с концентрацией внимания, забывчивость и чрезмерную дневную сонливость [20, 34]. Факторами риска СОАС являются избыточный вес, мужской пол, постменопаузальный



период у женщин, аномалии строения лицевого скелета и верхних дыхательных путей, курение, употребление алкоголя или седативных средств, а также пожилой возраст [35]. Распространенность СОАС в 2–3 раза выше у пожилых людей по сравнению с людьми среднего возраста, в связи с чем СОАС рассматривается как возраст-ассоциированное расстройство сна [36]. Его высокую распространенность объясняют определенными структурными и функциональными изменениями в верхних дыхательных путях, которые возникают при старении: изменение мышечного тонуса глотки, удлинение мягкого неба, склонность к увеличению отложения жира в области глотки [37]. При этом СОАС ассоциирован с молекулярными и клеточными нарушениями, которые способствуют развитию или ускоренному прогрессированию многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, депрессию, рак и нейродегенеративные заболевания [35].

СБН, или болезнь Уиллеса–Экбома, — сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое, как правило в вечернее и ночное время, и вынуждают больного совершать движения ногами, приносящие облегчение [38]. СБН имеет высокую распространенность среди лиц старше 65 лет, предположительно от 10% до 35% [9]. По современным представлениям СБН является заболеванием с лежащей в основе дисфункцией дофаминергической системы на фоне генетически обусловленного нарушения обмена железа, при этом его связывают с наличием таких коморбидных состояний, как болезнь Паркинсона, железодефицитная анемия, полинейропатия, терминальная стадия хронической болезни почек, мигрень, которые являются факторами, способствующими проявлению уже имеющегося генетически обусловленного дефекта [39]. Из-за периодических движений конечностями нарушается способность адекватно иницировать и поддерживать сон, из-за чего сон становится фрагментированным. В результате наблюдается повышенная дневная сонливость [9].

## **АССОЦИАЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА С ДРУГИМИ ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ И ВОЗРАСТ- АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

В литературе имеются данные об ассоциациях нарушений сна с различными гериатрическими синдромами. Старческая астения является ключевым гериатрическим синдромом, характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводит к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [7]. При этом между нарушением сна и старческой астенией

имеются двусторонние связи [40]. В частности, двустороннюю связь со старческой астенией имеют инсомния, короткая продолжительность сна и повышенная дневная сонливость [41].

Другим актуальным гериатрическим синдромом является полипрагмазия — назначение пациенту большого количества лекарственных средств, чем требует клиническая ситуация, или назначение пациенту 5 лекарственных средств и более [42]. Оценка полипрагмазии играет значимую роль в анализе расстройств сна пожилого человека. У пожилых часто имеется сочетание множественных заболеваний, каждое из которых корректируется разными докторами, что приводит к назначению большого количества лекарственных препаратов одному пациенту без анализа их возможного взаимодействия [43]. Использование различных лекарственных средств, особенно психотропного действия, часто является причиной нарушения сна у лиц пожилого и старческого возраста [44]. Использование препаратов с психоактивным действием, включая снотворные препараты, уменьшает представленность МВА и сна с БДГ [9]. Сочетание проблем со сном и использования снотворных средств может увеличивать риск падений [45].

Пожилые люди и особенно люди старческого возраста часто страдают хроническим болевым синдромом [46]. При этом нарушение сна и болевой синдром имеют двустороннюю связь. В исследованиях было показано, что не только болевой синдром без адекватной терапии может приводить к расстройству сна, но и нарушение сна приводит к увеличению чувствительности к боли и является предиктором формирования хронического болевого синдрома [47].

Саркопенией страдают 10–16% пожилых людей во всем мире [48]. Имеются данные литературы о том, что короткая и чрезмерная продолжительность сна ассоциирована с саркопенией [49, 50]. При этом саркопения является одним из самых значимых предикторов летального исхода и госпитализации у лиц старше 60 лет [51]. Связь нарушения сна с саркопенией требует дальнейшего изучения.

Пожилым возрастом ассоциирован с различными возраст-ассоциированными заболеваниями, что увеличивает риск развития нарушений сна. Пожилым возрастом ассоциирован с полиморбидностью и хроническим течением заболеваний. В опросе Американского национального фонда сна было отмечено, что самыми распространенными заболеваниями в пожилом возрасте являются артериальная гипертензия, артрит, простатит, заболевания сердца и сахарный диабет, при этом каждое из представленных расстройств может быть связано с нарушением сна [52].

## **АССОЦИАЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА С НЕЙРОГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ**

С учетом важности мультидисциплинарного подхода, в клинической практике среди гериатрических

синдромов актуально выделение нейрогериатрических синдромов [53]. Среди нейрогериатрических синдромов, влияющих на сон, значимыми являются депрессия, деменция и делирий, которые еще называют 3Д гериатрической психиатрии [54]. Депрессия — одна из самых актуальных проблем среди всех психических расстройств [55], распространенность которой имеет тенденцию к увеличению с возрастом [56]. Депрессия ассоциирована со снижением качества жизни и увеличением смертности от сопутствующих заболеваний [57]. Общая распространенность депрессии среди пожилых людей составляет 35,1% [58]. Имеется двусторонняя связь между нарушением сна и депрессией. Нарушение сна является фактором риска развития депрессии [59], при этом нарушение сна также является одним из клинических симптомов депрессии [21]. Пожилые люди более подвержены депрессии в результате стресса, и у них имеется сильная связь между качеством сна и депрессией [60]. Пожилые люди с депрессией часто предъявляют жалобы на трудности засыпания, дневную сонливость и более ранние пробуждения по утрам [61]. Помимо субъективных нарушений сна известен электроэнцефалографический маркер депрессии в виде феномена увеличения времени наступления сна с БДГ [62].

Другим распространенным нейрогериатрическим синдромом, приводящим к возникновению нарушения сна, является деменция. Нарушение сна ассоциировано с такими нейродегенеративными заболеваниями, как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви [63] и болезнь Альцгеймера (БА) [63, 64]. Самой распространенной формой деменции является БА. Распространенность нарушений сна при БА находится в диапазоне от 25 до 54% [64], при этом с прогрессированием степени тяжести заболевания выраженность нарушений сна увеличивается [65]. Среди больных БА наиболее часто отмечается СОАС [66]. По данным метаанализа, проведенного Emamian F. и соавт., при БА шансы иметь СОАС в 5 раз выше, чем у людей с нормальными когнитивными функциями [67]. Другой распространенной проблемой при БА является избыточная дневная сонливость [66]. Двусторонние ассоциации имеют инсомния и БА [68].

По данным исследований, нарушение сна у пожилых людей является одним из серьезных провоцирующих факторов развития такого угрожающего жизни расстройства, как делирий [69]. Делирий — остро развивающееся состояние, характеризующееся расстройством сознания и внимания, нарушением когнитивных функций с флюктуацией состояния в течение суток, высокой или низкой психомоторной активностью, а также нарушением цикла сон–бодрствование [21]. Отмечается высокая распространенность делирия, особенно среди госпитализированных пожилых людей, которая достигает 64% [70]. У госпитализированных пациентов делирий приводит к увеличению расходов для стационара, когнитивным нарушениям, длительной госпитализации и ранней смерти [71].

## **ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА СОН В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

К поддерживающим факторам, по Fragozo С., относятся такие факторы психосоциального генеза как социальная изоляция, нарушение гигиены сна и тяжелая потеря близкого человека. Пожилой возраст связан с выходом на пенсию. Потеря работы ведет к бездействию и скуке, одиночество способствует так называемой неадекватной гигиене сна, что может включать длительное пребывание в постели, позднее пробуждение, сон ранним вечером. Как следствие, устанавливаются аномальные циклы сна–бодрствования, усиливающие жалобы на нарушение сна [9].

Тяжелая утрата близкого у пожилых людей часто коррелирует с неблагоприятными последствиями для здоровья и в сочетании с депрессией приводит к последующим жалобам на нарушение сна. Отмечается значимая связь вдовства с развитием симптомов инсомнии [19].

Все вышеперечисленные факторы непосредственно ведут к социальной изоляции. Опрос среди пожилых людей показал, что те из них, которые отмечали социальную изоляцию, с большей вероятностью сообщали об инсомнии и дневной сонливости [19].

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

Пожилые люди по различным причинам часто не сообщают врачу о своих проблемах со сном. Помня о важной роли нарушений сна в состоянии здоровья пожилого человека, врачу необходимо активно обращать внимание на эту проблему. Простым и удобным методом диагностики нарушений сна в пожилом возрасте является использование скрининговых вопросов (табл. 2) [72, 73].

В качестве общего скрининга можно использовать следующий вопрос: «За последний месяц у вас достаточно освежающий сон, чтобы в течение дня Вы могли себя чувствовать бодрым без повышенной усталости или сонливости?» [73]. Также для оценки сомнологического статуса нужно расспросить пациента о режиме сна, привычках, связанных со сном, о наличии различных психологических факторов, которые могут негативно влиять на сон. Для сокращения времени обследования и систематизации полученной информации может существенно помочь использование дневника сна, в котором могут фиксироваться основные события, связанные со сном [3]. Ведение дневника сна пациентом помогает не только установить причины нарушений сна, но и контролировать эффективность лечения. Также важной является информация, которую дает информант (супруг, сиделка пациента), например, о наличии у него ночного храпа или остановок дыхания во сне.

Таблица 2.

**Скрининговые вопросы для диагностики нарушения сна в пожилом возрасте**

Скрининговые вопросы	Возможные проблемы со сном
В какое время вы обычно ложитесь спать вечером? В какое время вы обычно просыпаетесь утром?	Игнорирование правил гигиены сна
Часто ли у вас возникают проблемы с засыпанием по ночам?	Трудности засыпания
Примерно сколько раз вы просыпаетесь ночью?	Нарушение поддержания сна, никтурия
Чувствуете ли вы себя сонливым или уставшим большую часть дня?	Дневная сонливость
Дреmlете ли вы обычно один или несколько раз в течение дня?	Дневная сонливость
Вы обычно дреmlете, не планируя этого в течение дня?	Повышенная дневная сонливость
Принимаете ли вы в настоящее время какие-либо снотворные лекарства или другие препараты, помогающие вам заснуть?	Прием снотворных средств
Говорит ли ваш партнер по постели (или вы знаете), что вы часто храпите, задыхаетесь или перестаете дышать?	Нарушение дыхания во сне

С учетом полифакториальности нарушения сна в пожилом возрасте необходим сбор анамнеза для выявления связи расстройства сна с множеством различных возможных состояний. При этом значимую роль играет врач-гериатр, который проводит комплексную гериатрическую оценку для диагностики и лечения гериатрических синдромов, связанных с нарушением сна у пожилого человека. Для выявления старческой астении используется опросник «Возраст не помеха» [7]. Нужно провести ревизию препаратов, которые принимает пациент, и исключить или заменить те из них, которые могут индуцировать нарушение сна [44, 73, 74]. Необходимо обратить внимание на наличие болевого синдрома, особенно если он имеет хронический характер [75]. Для его оценки часто используется визуальная аналоговая шкала [76]. По данным литературы, активное обезболивание улучшает качество сна [59]. Для исключения нейрогериатрических синдромов нужно оценить нейропсихическое состояние пациента. Для оценки наличия депрессии рекомендуется использовать гериатрическую шкалу депрессии (GDS-15) [77]. При наличии симптомов депрессии нужна консультация психиатра. При этом при сочетании депрессии и нарушения сна могут быть эффективными антидепрессанты со снотворным эффектом [3]. Простым методом для скрининга деменции является тест Мини-Ког [78]. При выявлении деменции необходима консультация невролога в кабинете памяти или психиатра для назначения антидементной терапии [79]. Для ведения таких пациентов можно обратиться к клиническим рекомендациям по диагностике и ведению больных с деменцией и нарушением сна, разработанным группой по изучению сна Итальянского научного общества по исследованию деменции (SINDem) [80]. Распространенным инструментом для диагностики делирия является шкала оценки спутанности сознания (Confusion assessment method, CAM), которая имеет высокую чувствительность и специфичность [70]. Лечение пожилого пациента с делирием проводится мультидисциплинарной командой, в которой важную роль играют гериатр и психиатр [81]. У пациента

с нарушением сна на фоне делирия важно соблюдение рекомендаций по гигиене сна [82].

Для лечения первичных нарушений сна рекомендуется консультация сомнолога, невролога или психиатра. В России работает межрегиональная общественная организация «Российское общество сомнологов», которая разработала клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической инсомнии [3], COAC [34], а также синдрома беспокойных ног [39], которые также имеют актуальность для пациентов пожилого возраста. Для диагностики инсомнии помимо сбора анамнеза и использования дневника рекомендуется использовать различные опросники [3]. В клинической практике часто используется Питсбургский опросник сна [83], который также имеет гериатрическую версию [84], и Индекс тяжести инсомнии [85]. Существуют инструментальные методы для диагностики расстройств сна, среди них самым точным является полисомнография. При этом ее обычно не рекомендуется использовать для подтверждения диагноза инсомнии, а применяют для исключения других нарушений сна [3], что актуально для гериатрических пациентов с учетом частого сочетания у них нескольких типов нарушений сна. Высокой доказанной клинической эффективностью обладают методы когнитивно-поведенческой терапии инсомнии [3, 86]. Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии представляет собой ряд психологических и поведенческих методик, которые могут использоваться в мультимодальном ключе (табл. 3) [3], при этом они очень эффективны у пожилых людей [73].

Обучение правилам гигиены сна (табл. 3) [3] может быть эффективно у пожилых людей при использовании в комплексе с другими методами, но обычно сами по себе недостаточны для лечения тяжелой хронической инсомнии [73]. Согласно клиническим рекомендациям по хронической инсомнии, утвержденным Российским обществом сомнологов, для лечения инсомнии зарегистрированы следующие группы препаратов: препараты так называемой Z-группы (небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых



Таблица 3.

**Методы когнитивно-поведенческой терапии инсомнии, утвержденные Российским обществом сомнологов, и их описание [3]**

Ограничение сна (уровень рекомендаций IB)	Время пребывания в постели уменьшается до значения, которое пациент действительно спит. Таким образом, достигается увеличение «давления сна» с облегчением засыпания и поддержания сна. В дальнейшем происходит постепенное увеличение времени пребывания в постели до достижения желаемых показателей сна
Контроль стимуляции (уровень рекомендаций IA)	Даются инструкции, способствующие усилению ассоциации сна и постели и сохранению правильного распорядка дня. Например, ложиться спать, только если ощущается сонливость; использовать постель только для сна; вставать утром в одно и то же время; не спать днем
Релаксационные техники (уровень рекомендаций IA)	Направлены на снижение уровня активации, мышечного напряжения и навязчивых мыслей, мешающих засыпанию
Когнитивная терапия	Включает сократический диалог и поведенческие эксперименты для уменьшения избыточного беспокойства по поводу инсомнии и ее разрушающего воздействия на жизнь пациента. Может включать техники парадоксальной интенции, направленные на устранение избыточных усилий по достижению сна
Безоценочное осознание (mindfulness)	Включает медитативные практики, подразумевающие отсутствие критической оценки к тому, что происходит в настоящий момент, принятие всего «как есть»
Обучение правилам гигиены сна	Ознакомление с основными правилами организации распорядка дня, поведения перед сном, обеспечения окружения сна, способствующими лучшему засыпанию. Также включает информацию о нормальном сне и его изменении с возрастом
Когнитивно-поведенческая терапия (уровень рекомендаций IA)	Мультимодальное воздействие, включающее вышеописанные процедуры в различных комбинациях

рецепторов) — зопиклон, золпидем, залеплон (уровень рекомендаций IA), бензодиазепиновые препараты (нитразепам, лоразепам, оксазепам: уровень рекомендаций IIА. Диазепам, клоназепам: уровень рекомендаций IIБ. Феназепам: уровень рекомендаций IIВ), препараты мелатонина (уровень рекомендаций IIБ), блокаторы гистаминовых рецепторов (H1-блокаторы) (доксиламин, уровень рекомендаций IIБ), антидепрессанты (тразодон, уровень рекомендаций IIБ), противосудорожные препараты (габапентин, уровень рекомендаций IIВ), препараты лекарственных трав (препараты валерианы, уровень рекомендаций IIА) [3]. Нужно учитывать, что у пожилых людей имеется более высокий риск побочных эффектов из-за снижения клиренса с возрастом, а также увеличения дозы седативных и снотворных средств, поэтому данные препараты должны назначаться в минимально эффективной дозе [73]. Использование препаратов бензодиазепиновой группы у гериатрических пациентов не рекомендуется из-за высокого риска падений [87], ухудшения когнитивных функций, развития лекарственной зависимости и синдрома отмены, в связи с чем в первую очередь должны использоваться нелекарственные методы лечения [88].

В рутинной практике для скрининга СОАС рекомендуется использовать Берлинский опросник [89], который с определенными ограничениями может использоваться для гериатрических пациентов [72]. Для диагностики СОАС используются различные кардиореспираторные и респираторные мониторы, которые регистрируют параметры назального воздушного потока с помощью носовой канюли, и сатурацию крови. При этом согласно рекомендациям Российского общества сомнологов для диагностики СОАС, так же как

и при инсомнии, наиболее точным методом является полисомнография [34]. Необходимо исключить прием определенных веществ, которые могут угнетать дыхание (например, седативные средства, транквилизаторы, антигистаминные препараты и алкоголь) [74, 90]. Для лечения СОАС показано снижение веса при ожирении, также применяются внутриротовые устройства и хирургическая коррекция обструкции верхних дыхательных путей [34]. Доказанным безопасным и эффективным методом лечения СОАС, в том числе у пожилых людей, является неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия), терапевтическим эффектом которого является предупреждение смыкания верхних дыхательных путей [34, 91]. При этом нужно учитывать, что у пациентов с СОАС и когнитивными нарушениями могут быть проблемы с приверженностью СИПАП-терапии, и рекомендуется привлечение к помощи близкого родственника или сиделки [80].

При диагностике СБН важно уточнить жалобы и задать уточняющие вопросы: «Возникают ли у вас неприятные ощущения в ногах в состоянии покоя, когда вы сидите или лежите?» [39]. Необходимо исключить связь СБН с приемом лекарственных препаратов [39, 92]. С учетом частых коморбидных состояний при СБН рекомендуется определять уровень ферритина в сыворотке крови (уровень рекомендаций В), а также проводить общий и биохимический анализы крови (уровень рекомендаций С) у пациентов с СБН. В случае несоответствия проявлений облигатным критериям заболевания СБН рекомендуется проводить полисомнографию (уровень рекомендаций С). При наличии у пациентов с СБН уровня ферритина

крови  $\leq 75$  нг/гр рекомендуется назначать препараты железа (уровень рекомендаций А) [39]. Лечение СБН у пожилых людей заключается в лекарственной терапии и коррекции факторов риска и образа жизни, в частности отказ от вредных привычек, также важно соблюдение гигиены сна и выполнение легких и умеренных физических нагрузок [9]. В качестве лекарственной терапии пациентам с СБН для симптоматической терапии рекомендуется назначать прамипексол, леводопу/бенсеразид, габапентин, прегабалин (уровень рекомендаций А), пирибедил (уровень рекомендаций С) [39].

С учетом частого наличия у пожилых людей психосоциальных проблем, которые играют значимую роль в формировании нарушений сна, важно участие в ведении пациента психолога и специалиста по социальной работе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение сна в пожилом возрасте имеет ряд особенностей, связанных с физиологическими изменениями при старении, сложным патогенезом, а также диагностическими и лечебными подходами. Проблема эйджизма снижает диагностику нарушений сна и требует просвещения в обществе, а также среди медицинского сообщества для понимания изменений сна при старении. Нарушение сна в пожилом возрасте по сравнению с молодым и средним возрастом часто отличается полифакториальностью и значимым вкладом психосоциальных факторов, что требует рассмотрения нарушений сна в рамках гериатрического синдрома и мультидисциплинарного подхода с активным участием сомнолога, невролога или психиатра, а также гериатра, психолога и специалиста по социальной работе для диагностики и устранения провоцирующих и поддерживающих факторов. Таким образом, с учетом данных особенностей и неуклонного роста пожилого населения России имеет актуальность развитие в нашей стране направления гериатрической медицины сна для снижения смертности и улучшения качества жизни людей пожилого возраста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons (ST/ESA/SER.A/451). 2020.
2. Численность населения Российской Федерации. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/generation/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation/#)
3. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016; 2: 41–51.
4. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. Sleep. 1995; 18(6):425–432. doi:10.1093/sleep/18.6.425
5. Krishnan P, Hawranik P. Diagnosis and management of geriatric insomnia: a guide for nurse practitioners. J Am Acad Nurse Pract. 2008; 20(12):590–599. doi:10.1111/j.1745-7599.2008.00366.x
6. Soyeux L. Geriatric Sleep Medicine, a Young Field. Chronobiology in Medicine. 2019. 1. 93–94. doi: 10.33069/cim.2019.0014

7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
8. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, et al. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc. 2007; 55(5):780–791. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x
9. Dean GE, Weiss C, Morris JL, et al. Impaired Sleep: A Multifaceted Geriatric Syndrome. Nurs Clin North Am. 2017; 52(3):387–404. doi:10.1016/j.cnur.2017.04.009
10. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in older adults. Psychiatr Clin North Am. 2006; 29(4):1077–xi. doi:10.1016/j.psc.2006.08.003
11. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol. 2005; 25(1):117–129. doi:10.1055/s-2005-867080
12. McCall WV. Diagnosis and management of insomnia in older people. J Am Geriatr Soc. 2005; 53 Suppl 7:S272–S277. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53393.x
13. Alessi CA. Geriatrics Review Syllabus (GRS 10). 10th Ed.; 2021.
14. Ancoli-Israel S, Cooke JR. Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations. J Am Geriatr Soc. 2005; 53(7 Suppl):S264–S271. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53392.x
15. Morgan K., Lichstein KL, Morin CM. Sleep and aging. Treatment of late-life insomnia. Thousand Oaks, CA: Sage; 2000.
16. Dement W, Richardson G, Prinz P, et al. Changes of Sleep and Wakefulness with Age. 4th ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 1996.
17. Espiritu JR. Aging-related sleep changes. Clin Geriatr Med. 2008; 24(1):1–v. doi:10.1016/j.cger.2007.08.007
18. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep. 2004; 27(7):1255–1273. doi:10.1093/sleep/27.7.1255
19. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome. J Am Geriatr Soc. 2007; 55(11):1853–1866. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01399.x
20. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien. 2014.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
22. Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. J Psychosom Res. 1999; 47(4):313–333. doi:10.1016/s0022-3999(99)00029-x
23. Cricco M, Simonsick EM, Foley DJ. The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(9):1185–1189. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49235.x
24. Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW et al. Epidemiology of sleep: Age, gender, and ethnicity. Mahwah, NJ: Erlbaum. 2004.
25. Kocavska D, Lysen TS, Dotinga A, et al. Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. Nat Hum Behav. 2021; 5(1):113–122. doi:10.1038/s41562-020-00965-x
26. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA. 1989; 262(11):1479–1484. doi:10.1001/jama.262.11.1479
27. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, et al. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. Sleep. 1999; 22 Suppl 2:S366–S372.
28. Itani O, Kaneita Y, Munezawa T, et al. Nationwide epidemiological study of insomnia in Japan. Sleep Med. 2016; 25:130–138. doi:10.1016/j.sleep.2016.05.013
29. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. Sleep. 2006; 29(1):85–93. doi:10.1093/sleep/29.1.85
30. Stone KL, Ensrud KE, Ancoli-Israel S. Sleep, insomnia and falls in elderly patients. Sleep Med. 2008; 9 Suppl 1:S18–S22. doi:10.1016/S1389-9457(08)70012-1



31. Avidan AY, Fries BE, James ML, et al. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(6):955-962. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53304.x
32. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med.* 2003; 1(4):227-247. doi:10.1207/S15402010BSM0104\_5
33. de Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, et al. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2016; 77:109-115. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.02.021
34. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). 2018.
35. Gaspar LS, Álvaro AR, Moita J, et al. Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging. *Trends Mol Med.* 2017;23(8):675-692. doi:10.1016/j.molmed.2017.06.006
36. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017; 34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
37. Mahotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.* 2006; 119(1):72.e9-72.e7.E14. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.077
38. Левин О.С. Синдром беспокойных ног (болезнь Виллизия-Экбома). М.: МедПресс-Информ, 2016.
39. <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2023/07/proekt-klinicheskij-rekomendaczij-po-lecheniyu-sindroma-bespokojnyh-nog.docx>
40. Carvalhas-Almeida C, Cavadas C, Álvaro AR. The impact of insomnia on frailty and the hallmarks of aging. *Aging Clin Exp Res.* 2023; 35(2):253-269. doi:10.1007/s40520-022-02310-w
41. Lu ZX, Sang N, Liu RC, et al. The causal relationship between sleep disturbances and the risk of frailty: a two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Ageing.* 2024;21(1):9. doi:10.1007/s10433-024-00804-2
42. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М. и др. Полипрагматизм: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический архив. 2016; 88(12):94102. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
43. Avidan AY. Sleep in the geriatric patient population. *Semin Neurol.* 2005; 25(1):52-63. doi:10.1055/s-2005-867076
44. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(8):142152. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081142>
45. Min Y, Slattum PW. Poor Sleep and Risk of Falls in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Appl Gerontol.* 2018; 37(9):1059-1084. doi:10.1177/0733464816681149
46. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, et al. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol.* 2017; 46(4):317-325. doi:10.1080/03009742.2016.1218543
47. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain.* 2013; 14(12):1539-1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
48. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism.* 2023; 144:155533. doi:10.1016/j.metabol.2023.155533
49. Gao Q, Hu K, Yan C, et al. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021; 13(12):4291. doi:10.3390/nu13124291
50. Pourmotabbed A, Ghaedi E, Babaei A, et al. Sleep duration and sarcopenia risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Breath.* 2020; 24(4):1267-1278. doi:10.1007/s11325-019-01965-6
51. Yang M, Hu X, Wang H, et al. Sarcopenia predicts readmission and mortality in elderly patients in acute care wards: a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8(2):251-258. doi:10.1002/jcsm.12163
52. National Sleep Foundation. Sleep in America Poll. 2003. Ссылка: [www.sleepfoundation.org](http://www.sleepfoundation.org)
53. Jacobs AH, Emmert K, Baron R, et al. Neurogeriatrics-a vision for improved care and research for geriatric patients with predominating neurological disabilities. *Neurogeriatrie — eine Vision für die verbesserte Versorgung und Forschung für geriatrische Patienten mit führend neurologischen Erkrankungen.* *Z Gerontol Geriatr.* 2020; 53(4):340-346. doi:10.1007/s00391-020-01734-1
54. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's — delirium, dementia, and depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2013; 15(6):365. doi:10.1007/s11920-013-0365-4
55. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. Психиатрия. Национальное руководство. 2018.
56. Förster F, Luppa M, Pabst A, et al. The Role of Social Isolation and the Development of Depression. A Comparison of the Widowed and Married Oldest Old in Germany. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(13):6986. doi:10.3390/ijerph18136986
57. National Institute of Mental Health. Depression. 2011. NIH Publication No. 11-3561.
58. Cai H, Jin Y, Liu R, et al. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys. *Asian J Psychiatr.* 2023; 80:103417. doi:10.1016/j.ajp.2022.103417
59. Mc Carthy CE. Sleep Disturbance, Sleep Disorders and Comorbidities in the Care of the Older Person. *Med Sci (Basel).* 2021; 9(2):31. doi:10.3390/medsci9020031
60. Felsted KF. Mindfulness, Stress, and Aging. *Clin Geriatr Med.* 2020; 36(4):685-696. doi:10.1016/j.cger.2020.06.010
61. Becker NB, Jesus SN, João KADR, et al. Depression and sleep quality in older adults: a meta-analysis. *Psychol Health Med.* 2017; 22(8):889-895. doi:10.1080/13548506.2016.1274042
62. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49(8):651-670. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820080059010
63. Яковлева О.В., Полуктов М.Г., Левин О.С. и др. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(42):8391. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184283>
64. Исаев Р.И., Яхно Н.Н. Нарушения сна при болезни Альцгеймера. Неврологический журнал. 2017; 22(5): 228-236. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-228-236>
65. Moran M, Lynch CA, Walsh C, et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med.* 2005; 6(4):347-352. doi:10.1016/j.sleep.2004.12.005
66. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; 33(1):50-58. doi:10.1159/000335363
67. Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, et al. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8:78. doi:10.3389/fnagi.2016.00078
68. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Casoni F, et al. Therapy for Insomnia and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2020; 22(2):4. doi:10.1007/s11940-020-0612-z
69. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, et al. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients — importance of sleep deprivation. *Crit Care.* 2009; 13(6):234. doi:10.1186/cc8131
70. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014; 383(9920):911-922. doi:10.1016/S0140-6736(13)60688-1
71. Farasat S, Dorsch JJ, Pearce AK, et al. Sleep and Delirium in Older Adults. *Curr Sleep Med Rep.* 2020; 6(3):136-148. doi:10.1007/s40675-020-00174-y
72. Frohnhofen H, Popp R, Stieglitz S, et al. Assessment of sleep and sleep disorders in geriatric patients. Assessment von Schlaf und Schlafstörungen bei geriatrischen Patienten. *Z Gerontol Geriatr.* 2020; 53(2):100-104. doi:10.1007/s00391-019-01670-9
73. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(5):761-789. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02220.x
74. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Котовская Ю.В. и др. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(92):4654. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009146>

75. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В. и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021; (3):275-320. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-275-312>

76. Price DD, McGrath PA, Rafii A, et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983; 17(1):45-56. doi:10.1016/0304-3959(83)90126-4

77. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982; 17(1):37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4

78. Borson S, Scanlan JM, Chen P, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(10):1451-1454. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x

79. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(103):6137. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>

80. Guarnieri B, Musicco M, Caffarra P, et al. Recommendations of the Sleep Study Group of the Italian Dementia Research Association (SINDem) on clinical assessment and management of sleep disorders in individuals with mild cognitive impairment and dementia: a clinical review. *Neurol Sci*. 2014; 35(9):1329-1348. doi:10.1007/s10072-014-1873-7

81. Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2022.

82. Исаев Р.И., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с высоким риском развития делирия при оказании медицинской помощи в стационарных условиях. Клинический протокол. Российский журнал гериатрической медицины. 2022; (1):17-23. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-17-23>

83. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index. A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28:193-213.

84. Vitiello MV, Prinz PN, Schwartz RS. The subjective sleep quality of healthy older men and women is enhanced by participation in two fitness training programs: A nonspecific effect. *Sleep Res*. 1994; 23:148-151

85. Morin CM. *Insomnia: psychological assessment and management*. Guilford Press: New York. 1993.

86. Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*. 2015; 14(5):547-58. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00021-6

87. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, et al. EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018; 19(4):371.e11-371.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.098

88. Gregg JA, Tyson RL, Cook D. Benzodiazepines and Geriatrics: What Clinical Practice Strategies Can Be Used to Reduce the Inappropriate Prescribing? *Rehabil Nurs*. 2016; 41(5):270-5. doi: 10.1002/rnj.288

89. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131(7):485-91. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002

90. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9):ITC1-15; quiz ITC16. doi: 10.7326/0003-4819-161-9-201411040-01005

91. Netzer NC Chair, Ancoli-Israel S Co-Chair, Bliwise DL, et al. Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force. *Eur Respir J*. 2016; 48(4):992-1018. doi: 10.1183/13993003.01975-2015

92. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Филиппова Ю.А., Парфенов В.А. Лекарственно-индуцированный синдром беспокойных ног. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(4):129-135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120041129>

# КУРЕНИЕ И ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-86-91

УДК: 613.98, 613.84

**Гиляревский С.Р., Ерусланова К.А., Ткачева О.Н.**

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

## Резюме

Статья представляет собой обзор, посвященный оценке влияния курения на здоровье и темпы старения в разные периоды жизни человека. В работе рассматривается связь между курением и различными маркерами старения, приводятся данные исследований менделевского типа, в ходе которых оценивали вклад генетических факторов в предрасположенность к курению и влияние генетических факторов на длину теломер. Отдельно в работе рассматривается влияние курения на старение головного мозга и старение лица. Приводятся данные о важности своевременного прекращения курения с целью замедления темпов старения.

**Ключевые слова:** курение; старение; длина теломер.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Ерусланова К.А., Ткачева О.Н. Курение и темпы старения организма: современное состояние вопроса. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 86–91. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-86-91

## SMOKING AND THE RATE OF AGING: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE

**Gilyarevsky S.R., Eruslanova K.A., Tkacheva O.N.**

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

A narrative review was conducted to assess the impact of smoking on health and the rate of aging at different stages of a person's life. The relationship between smoking and various markers of aging was considered in the review. Data from a Mendelian-type study that assessed the genetic predisposition to smoking and the length of telomeres were presented. The effect of smoking on brain aging and facial aging was analyzed separately. Provided data highlights the significance of timely smoking cessation in slowing down the rate of aging.

**Keywords:** smoking; aging; telomere length.

**For citation:** Gilyarevsky S.R., Eruslanova K.A., Tkacheva O.N. Smoking and the rate of aging: the current state of the issue. *Problems of Geroscience*. 2024; 2(6): 86–91. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-86-91

Высокая распространенность курения табака остается одной из важных проблем здравоохранения в большинстве стран мира, обуславливая увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований, а также увеличение риска смерти [1]. В целом в мире курение обуславливает около 6 млн смертей в год, большинство из которых преждевременные [2, 3]. Более того, результаты вторичного анализа данных об участниках исследования Finrisk Study свидетельствовали о том, что и у лиц пожилого возраста курение продолжает быть независимым фактором риска смерти [4]. Известно, что курение приводит к старению клеток [5], и предполагалось, что курение ускоряет биологическое старение.

### ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ

Несмотря на то что результаты нескольких обсервационных исследований позволяли предполагать такой эффект курения [6], установить прямую причинно-следственную связь было достаточно трудно в ходе выполнения исследований с обычным протоколом, в связи с возможным влиянием на результаты большого числа вмешивающихся факторов [7]. Получение более надежных подтверждений причинно-следственной связи между курением и ускоренным старением было важно, так как могло стать основанием для внедрения программ по уменьшению распространенности курения с целью замедления процессов старения в популяции.

Исследования с применением менделевской рандомизации (далее — исследования менделевского типа) в настоящее время все чаще используют для того, чтобы оценить причинно-следственную связь между факторами риска и проявлениями заболевания. Особенно это важно в тех случаях, когда невозможно выполнение рандомизированного клинического исследования. Оценка связи между курением и показателями ускоренного старения в ходе выполнения обычных обсервационных исследований осложняется тем, что такая связь реализуется на поздних этапах жизни, что обуславливает влияние большого числа других факторов. Как указывалось ранее, в такой ситуации трудно четко оценить причинно-следственную связь между изучаемыми факторами или характеристиками из-за действия вмешивающихся факторов и возможной обратной причинно-следственной связи [7].

В исследование менделевского типа было включено 337 138 участников — жителей Великобритании европеоидной расы [8], информация о которых была занесена в базу данных UK Biobank (медиана возраста 58 лет, межквартильный диапазон — МКД от 51 до 63 лет; медиана индекса массы тела 26,7 кг/м<sup>2</sup>, МКД от 24,1 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>). Медиана индекса аппендикулярной тощей массы (иАТМ) составляла 0,85

(МКД от 0,72 до 1,02), а медиана силы сжатия кисти 29,0 кг (МКД от 22,5 до 39,0 кг). О быстром темпе ходьбы, среднем темпе и о медленной скорости ходьбы (по данным оценки с помощью носимого на кисти акселерометра) сообщили 40; 52,5 и 7,5% участников соответственно. Медиана продолжительности периода, в течение которого участники переносили умеренно выраженную или интенсивную физическую нагрузку, составляла 11,09 часа в неделю (МКД от 7,56 до 14,95 часа в неделю).

В целом в базе данных UK Biobank было установлено 377 из возможных 378 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms — SNP), которые были связаны с фенотипом регулярного курения (началом курения). Из каталога GWAS (Genome-wide association study) было выявлено 14 SNP, имеющих значительные геномные связи с другими фенотипами, такими как уровень образования, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования и индекс массы тела.

Была установлена статистически значимая связь между генетически прогнозируемым началом курения с более короткой длиной теломер ( $p < 0,001$ ). Была также отмечена статистически значимая связь между генетически предсказанной вероятностью регулярного курения и менее высоким иАТМ ( $p < 0,001$ ). Для показателя иАТМ причинно-следственная связь с курением оставалась статистически значимой по данным анализа чувствительности, при котором не учитывали SNP, которые имели связь с возможными вмешивающимися факторами. Была установлена также причинно-следственная связь между менее высоким темпом ходьбы и генетической предрасположенностью к курению ( $p < 0,001$ ). Однако связь между генетической предрасположенностью к курению и силой сжатия кисти оказалась статистически незначимой ( $p = 0,26$ ).

Результаты анализа данных об участниках исследования, который используется в обычных обсервационных исследованиях, были сходными с таковыми исследования менделевского типа и указывали на статистически значимую связь между курением в любое время в течение жизни и такими показателями, как длина теломер лейкоцитов, иАТМ, скорость ходьбы и продолжительность периода переносимости физической нагрузки средней или высокой интенсивности. И также не было отмечено статистически значимой связи между курением и силой сжатия кисти по данным анализа, выполненного с учетом возраста и пола участников, несмотря на то что сила сжатия кисти имела обратную связь с индексом курения [8].

Таким образом, на основании полученных данных авторы исследования делают вывод о том, что курение табака может быть причиной укорочения теломер, потери мышечной массы, замедления скорости ходьбы и низкой физической активности, т. е. курение действует на разные показатели ускоренного старения [8].



Представляет интерес ответ на вопрос, насколько независимо от действия других факторов риска курение влияет на скорость старения. Для ответа на такой вопрос можно обратиться к данным, полученным в ходе выполнения исследования, в котором использовали результаты 20 715 883 лабораторных анализов образцов крови 149 000 участников, из которых 49 000 курили [9]. С помощью глубокого анализа нейронных сетей изучали связь между преждевременным старением и курением с учетом таких «лабораторных факторов риска». Наиболее полная модель включала 24 показателя, включая курение. Полученные данные указывали на то, что уровень глюкозы в крови натощак и распределение ширины эритроцитов были наиболее сильными прогностическими факторами биологического возраста. Учет курения улучшал прогностическую ценность модели, хотя такой фактор не относился к пяти наиболее сильным прогностическим факторам ускоренного старения. Следует отметить, что курение увеличивало биологический возраст независимо от таких известных факторов риска, как концентрация глюкозы и холестерина в крови. У курящих женщин и мужчин достижение определенного биологического возраста наступало быстрее в 2 и 1,5 раза соответственно по сравнению с некурящими лицами такого же возраста. Следует также отметить, что после 55 лет темпы ускорения достижения биологического возраста достигали плато. Таким образом, полученные данные указывают на то, что курение ускоряет темпы старения вплоть до 55-летнего возраста, в большей степени у женщин и независимо от уровня глюкозы в крови натощак и концентрации холестерина [9]. Более высокие темпы биологического старения, обусловленные курением, стабилизируются после 55 лет.

## **СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР**

Для оценки связи между курением и длиной теломер был выполнен метаанализ клинических исследований [10]. Поиск статей для анализа выполняли по ключевым словам (smoking OR cigarette\*) и (telomere OR telomeres) в базах данных MEDLINE (Ovid) и EMBASE (Ovid). В ходе выполнения анализа оценивали средние различия между длиной теломер в зависимости от курения, а также в зависимости от индекса курения, выраженного в пачко-годах. В целом в анализ было включено 30 исследований. Возможные систематические ошибки были установлены почти в 50% исследований. Результаты метаанализа свидетельствовали о том, что относительная длина теломер была меньше у куривших в любое время по сравнению с никогда не курившими (суммарная стандартная средняя разница -0,11 при 95% от -0,16 до -0,07). Кроме того, были установлены более короткие теломеры у куривших по сравнению с никогда не курившими и у курящих в настоящее время по сравнению с никогда не курившими или курившими ранее.

Полученные данные также свидетельствовали об обратной связи между индексом курения (в пачко-годах) и длиной теломер.

На основании выполненного метаанализа авторы сделали вывод о том, что длина теломер меньше у куривших когда-либо и никогда не куривших по сравнению с курящими в настоящее время, что может объяснять связь между интенсивностью и длительностью курения и связанными с возрастом болезнями [10].

Следует отметить, что употребление алкоголя также приводит к укорочению теломер, которое не зависит от курения. Такие данные, позволяющие предполагать причинно-следственную связь между употреблением алкоголя и укорочением теломер, были получены в ходе выполнения исследования менделевского типа, в котором использовали данные о 245 354 участниках исследования UK Biobank [11]. Так что чрезмерное употребление алкоголя, которое нередко сопровождается более интенсивным курением, по-видимому, также может приводить к дополнительному уменьшению длины теломер.

## **СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ СТАРЕНИЯ**

Эпигенетические часы представляют собой метод оценки выраженности метилирования ДНК, которая связана со старением организма [12]. «Часы» первого поколения (например, HorvathAge и HannumAge) представляли собой наборы реагентов для анализа статуса метилирования ДНК, которые имеют сильную связь с хронологическим возрастом [13, 14]. При разработке «часов» второго поколения (например, GrimAge and PhenoAge), напротив, учитывали связанные с возрастом биомаркеры (например, концентрация креатинина и С-реактивный белок), поведенческие факторы (например, курение) и клинические исходы, включая смертность. Сходно Dunedin-PoAm38 представляет собой интегрированный показатель, разработанный для измерения скорости старения. При его разработке учитывали изменение биомаркеров и показатели состояния здоровья в течение 12 лет наблюдения. Были получены данные о том, что новые генерации измерения скорости старения, основанные на оценке метилирования ДНК, имеют более сильную прогностическую значимость для таких показателей, как общая смертность, развитие большого числа заболеваний старческой астенией [15, 16]. Имеются также данные о том, что указанные индикаторы более чувствительны к оценке влияния курения на темпы старения [15, 17, 18].

Данные о связи между оценкой скорости старения с помощью указанных ранее современных «часов», основанных на изменении метилирования ДНК, и курением в разные периоды жизни были получены в исследовании, в котором использовали данные участников VBS — Venous Blood Study (часть национальной программы HRS — Health and Retirement



Study), с репрезентативной выборкой жителей США старше 50 лет [19]. В работе провели анализ данных о 2978 участниках VBS; были доступны данные о том, курили ли они, информация о наличии у них определенных заболеваний и о том, живы ли они.

Учитывая важные последствия для здоровья пассивного курения (если курили родители), а также курения в юности, в ходе выполнения анализа важно было ответить на вопросы о том, как курение родителей влияло на вероятность курения в юности и взрослом периоде жизни. Кроме того, предполагалось установление патофизиологических звеньев, за счет которых курение в разные периоды жизни влияет на риск развития хронических заболеваний и смерти. Таким образом, в ходе выполнения данного исследования впервые оценивали взаимодействие между курением в течение жизни, развитием хронических заболеваний и смертностью от таких заболеваний и изменением эпигенетического возраста в репрезентативной национальной выборке лиц пожилого возраста.

При анализе связи между числом пачко-лет и риском развития рака или болезни легких было установлено, что изменения биологического возраста, измеренного с помощью «часов» GrimAgeAdj, определяли 32% и 38% такого риска соответственно. Кроме того, при оценке связи между курением в молодости и риском развития болезни легких было отмечено, что изменения эпигенетического возраста, оцениваемого с помощью «часов» GrimAgeAdj, обуславливали 11% такого риска. Начало курения в молодости влияло на вероятность развития болезни легких в более старшем возрасте за счет прямого влияния курения в молодости на ускоренное старение, оцениваемое с помощью GrimAgeAdj, а также за счет того, по крайней мере отчасти, что курение в молодости было связано с увеличением вероятности курения в более старшем возрасте, что в свою очередь связано с ускоренным старением, измеряемым с помощью GrimAgeAdj.

Результаты оценки влияния курения на скорость биологического старения, которые оценивали с помощью «часов» PhenoAgeAdj, менее убедительны. Ни один из непрямых эффектов числа пачко-лет на клинические исходы не достигал уровня статистической значимости, и ни один из непрямых эффектов начала курения в молодости на риск развития болезни легких, который определяли с помощью PhenoAgeAdj, также не был статистически значимым. Таким образом, в целом оценка с помощью «часов» PhenoAgeAdj не определяла связь между длительностью и интенсивностью курения и изменениями состояния здоровья.

В то же время использование в модели «часов» DunedinPoAm38Adj в целом были сходными с таковыми при использовании часов GrimAgeAdj. Как и для оценки с помощью «часов» GrimAgeAdj, были получены данные о том, что при раннем начале курения вероятность развития болезни легких в более поздние периоды жизни связана с ускоренным старением, которое оценивалось с помощью DunedinPoAm38Adj.

По крайней мере отчасти, такая связь могла быть обусловлена тем, что курение в молодости повышает вероятность курения в последующие периоды жизни.

## СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И СТРУКТУРНЫМИ ПРИЗНАКАМИ СТАРЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Несмотря на появление все большего количества данных о влиянии курения на скорость старения многих органов, имеется лишь ограниченное число исследований, посвященных количественной оценке курения и особенно прекращения курения на признаки старения мозга. В одно из крупных исследований, выполненных для такой оценки, были включены данные о структурных характеристиках головного мозга 33 293 участников исследования UK Biobank [20]. Вначале с помощью метода машинного обучения анализировали изображения, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга 14 667 некурящих лиц, а затем 18 626 курящих. После этого оценивали связь между показателем BrainAge Gap, отражающим разницу между прогнозируемым и реальным возрастом и характеристиками курения. Далее проверяли гипотезу о наличии связи между курением и сниженными когнитивными функциями, а также влиянии на такую связь «возраста головного мозга».

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в среднем у куривших были более выраженные различия между прогнозируемым и реальным «возрастом головного мозга», оцениваемым по показателю BrainAge Gap (+0,304 года) по сравнению с контролем. Более того, выраженность старения мозга варьировала в зависимости от интенсивности курения: у куривших регулярно такой показатель достигал +1,190 года, а у куривших менее интенсивно он составлял +0,478 года. Следует отметить, что у давно прекративших курение показатель BrainAge Gap был существенно меньше. Были также получены данные о связи между курением и плохими когнитивными функциями; такая связь отчасти определялась выраженностью показателя BrainAge Gap.

Несколько позднее были опубликованы результаты анализа базы данных UK Biobank, с помощью которого оценивали связь генетической предрасположенности к курению и показателем BrainAge Gap [21]. Анализ выполняли с использованием данных менделевской рандомизации, которая позволила с большой вероятностью установить причинно-следственную связь между курением табака и ускорением возрастных изменений белого вещества головного мозга.

## СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ ЛИЦА

Известно, что некоторые люди выглядят старше своего возраста. Основная причина такого ускоренного старения лица часто не совсем понятна. Результаты

исследования, включавшего 186 пар однояйцовых близнецов, позволили выявить некоторые из таких факторов ускоренного старения лица, в частности такие, как избыточная экспозиция солнечного ультрафиолетового излучения, курение, чрезмерное употребление алкоголя, потеря массы тела в возрасте после 40 лет, увеличение массы тела в возрасте моложе 40 лет и прием антидепрессантов [22]. В ходе выполнения других исследований были получены данные о том, что курение относится к независимым факторам образа жизни ускоренного старения лица [23, 24, 25], а также о наличии молекулярных механизмов влияния курения на фибробласты кожи.

Интерес представляют результаты исследования, в которое было включено 79 однояйцовых близнецов [26]. Цель исследования состояла в установлении специфичных компонентов старения лица, которые были обусловлены курением. В ходе выполнения исследования выполняли стандартизованное сравнение фотографий близнецов, различающихся по привычке к курению. Для включения пар близнецов в анализ требовалось, чтобы различие в продолжительности курения между близнецами в сравниваемых парах составляла не менее 5 лет. Анализ стандартизованных фотографий проводили профессиональные фотографы по выраженности морщин, которую оценивали с помощью обоснованной шкалы Assessment Scale Lemperle, а также по 4-пунктовой шкале для оценки возрастных изменений лица [26].

Курящие близнецы по сравнению со своими некурящими сверстниками имели худшие оценки по избыточной коже верхнего века, мешкам на нижних веках, скуловым мешкам, носогубным складкам, морщинам на верхней губе, морщинам в красной кайме нижней губы и щеках.

При различии по продолжительности курения более 5 лет в паре близнецов у курящих в течение более длительного периода были худшие показатели по выраженности мешков под глазами, малярных мешков, морщин красной каймы губ (кисетные морщины).

Таким образом, в ходе выполнения обсервационного исследования были выявлены признаки ускоренного старения лица, которые были специфичны для курения. В основном они касались изменений средней и нижней части лица. Кроме того, были получены данные о том, что даже 5-летние различия в продолжительности курения между курившими однояйцовыми близнецами могли приводить к заметным различиям по выраженности старения лица [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеются убедительные данные о том, что курение связано с ускорением биологического старения, а также увеличением риска развития старческой астении и когнитивных нарушений. В настоящее время расшифрованы многие механизмы, объясняющие связь между курением в разные периоды жизни и ускоренным старением различных органов и систем организма. Отказ от курения в любом

возрасте остается важным подходом к замедлению темпов старения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghebreyesus T.A. Progress in beating the tobacco epidemic. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):548-549. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31730-1. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31371094.
2. Bilano V., Gilmour S., Moffet T., d'Espaignet E.T., Stevens G.A., Commar A., Tuyl F., Hudson I., Shibuya K. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.
3. Theilmann M., Lemp J.M., Winkler V., Manne-Goehler J., Marcus M.E., Probst C., Lopez-Arboleda W.A., Ebert C., Bommer C., Mathur M., Andall-Brereton G., Bahendeka S.K., Bovet P., Farzadfar F., Ghasemi E., Mayige M.T., Saeedi Moghaddam S., Mwangi K.J., Naderimaghani S., Sturua L., Atun R., Davies J.I., Barnighausen T., Vollmer S., Geldsetzer P. Patterns of tobacco use in low and middle income countries by tobacco product and sociodemographic characteristics: nationally representative survey data from 82 countries. *BMJ*. 2022;378:e067582. doi: 10.1136/bmj-2021-067582.
4. Barengo N.C., Antikainen R., Harald K., Jousilahti P. Smoking and cancer, cardiovascular and total mortality among older adults: The Finrisk Study. *Prev Med Rep*. 2019;14:100875. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100875.
5. Nyunoya T., Monick M.M., Klingelutz A., Yarovsky T.O., Cagley J.R., Hunninghake G.W. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(6):681-688. doi: 10.1165/rcmb.2006-0169OC.
6. Astuti Y., Wardhana A., Watkins J., Wulaningsih W.; PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*. 2017;158:480-489. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038.
7. Davies N.M., Holmes M.V., Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018;362:k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
8. Park S., Kim S.G., Lee S., Kim Y., Cho S., Kim K., Kim Y.C., Han S.S., Lee H., Lee J.P., Joo K.W., Lim C.S., Kim Y.S., Kim D.K. Causal linkage of tobacco smoking with ageing: Mendelian randomization analysis towards telomere attrition and sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(2):955-963. doi: 10.1002/jcsm.13174.
9. Skjold N., Mamoshina P., Kochetov K., Cortese F., Kovalchuk A., Aliper A., Putin E., Scheibye-Knudsen M., Cantor C.R., Zhavoronkov A., Kovalchuk O. Smoking causes early biological aging: a deep neural network analysis of common blood test results. *European Respiratory Journal* 2018 52: OA3809; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA3809.
10. Astuti Y., Wardhana A., Watkins J., Wulaningsih W.; PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*. 2017;158:480-489. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038.
11. Topiwala A., Taschler B., Ebmeier K.P., Smith S., Zhou H., Levey D.F., Codd V., Samani N.J., Gelernter J., Nichols T.E., Burgess S. Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Mol Psychiatry*. 2022;27(10):4001-4008. doi: 10.1038/s41380-022-01690-9.
12. Fransquet P.D., Wrigglesworth J., Woods R.L., Ernst M.E., Ryan J. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics*. 2019;11:62-79. doi: 10.1186/s13148-019-0656-7.
13. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):19. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
14. Hannum G., Guinney J., Zhao L., Zhang L., Hughes G., Sada S., Klotzle B., Bibikova M., Fan J.B., Gao Y., Deconde R., Chen M., Rajapakse I., Friend S., Ideker T., Zhang K. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>.

15. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018;19(6):371–374. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>.
16. Föhr T., Waller K., Viljanen A., Sanchez R., Ollikainen M., Rantanen T., Kaprio J., Sillanpää E. Does the epigenetic clock GrimAge predict mortality independent of genetic influences: an 18 year follow-up study in older female twin pairs. *Clin Epigenet.* 2021;13(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01112-7>. Erratum in: *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):130.
17. Lei M.K., Gibbons F.X., Simons R.L., Philibert R.A., Beach S.R.H. The effect of tobacco smoking differs across indices of DNA methylation-based aging in an African American sample: DNA methylation-based indices of smoking capture these effects. *Genes.* 2020;11(3):311. <https://doi.org/10.3390/genes11030311>.
18. Sugden K., Hannon E.J., Arseneault L., Belsky D.W., Broadbent J.M., Corcoran D.L., Hancox R.J., Houts R.M., Moffitt T.E., Poulton R., Prinz J.A., Thomson W.M., Williams B.S., Wong C.C.Y., Mill J., Caspi A. Establishing a generalized polyepigenetic biomarker for tobacco smoking. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):92. doi: 10.1038/s41398-019-0430-9.
- Establishing a generalized polyepigenetic biomarker for tobacco smoking. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0430-9>.
19. Klopach ET, Carroll JE, Cole SW, Seeman TE, Crimmins EM. Lifetime exposure to smoking, epigenetic aging, and morbidity and mortality in older adults. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):72. doi: 10.1186/s13148-022-01286-8.
20. Linli Z., Feng J., Zhao W., Guo S. Associations between smoking and accelerated brain ageing. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022;113:110471. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110471.
21. Mo C., Wang J., Ye Z., Ke H., Liu S., Hatch K., Gao S., Magidson J., Chen C., Mitchell B.D., Kochunov P., Hong L.E., Ma T., Chen S. Evaluating the causal effect of tobacco smoking on white matter brain aging: a two-sample Mendelian randomization analysis in UK Biobank. *Addiction.* 2023;118(4):739–749. doi: 10.1111/add.16088.
22. Guyuron B., Rowe D.J., Weinfeld A.B., Eshraghi Y., Fathi A., Iamphongsai S. Factors contributing to the facial aging of identical twins. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(4):1321–1331. doi: 10.1097/PRS.0b013e31819c4d42.
23. Asakura K., Nishiwaki Y., Milojevic A., Michikawa T., Kikuchi Y., Nakano M., Iwasawa S., Hillebrand G., Miyamoto K., Ono M., Kinjo Y., Akiba S., Takebayashi T. Lifestyle factors and visible skin aging in a population of Japanese elders. *J Epidemiol.* 2009;19(5):251–259. doi: 10.2188/jea.je20090031.
24. Raduan A.P., Luiz R.R., Manela-Azulay M. Association between smoking and cutaneous ageing in a Brazilian population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1312–1318. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02804.x.
25. Kadunce D.P., Burr R., Gress R., Kanner R., Lyon J.L., Zone J.J. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med.* 1991 May 15;114(10):840–844. doi: 10.7326/0003-4819-114-10-840.
26. Okada H.C., Alleyne B., Varghai K., Kinder K., Guyuron B. Facial changes caused by smoking: a comparison between smoking and nonsmoking identical twins. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(5):1085–1092. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c20a.

# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СОСТАВЛЕНИЕ СТАТЕЙ. CONSORT 2010 — ОБЪЯСНЕНИЕ И УТОЧНЕНИЕ: ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОСТАВЛЕНИЮ СТАТЬИ О РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ПАРАЛЛЕЛЬНЫМИ ГРУППАМИ — ЧАСТЬ II

Оригинал опубликован в *BMJ* 2010;340:c869. DOI: 10.1136/bmj.c869  
Перевод подготовлен: Эсенбекова Э.Э., Гришина М.С., Ерусланова К.А.

## Резюме

В прошлом номере мы опубликовали первую часть CONSORT — Консолидированные (общие) стандарты предоставления результатов о рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Во втором номере журнала мы публикуем вторую, завершающую, часть материалов CONSORT. Данный документ предназначен для более широкого применения, понимания и распространения руководства CONSORT, которое должно помочь в улучшении составления статей рандомизированных исследований. Руководство CONSORT 2010 как разъясняющий и уточняющий документ, а также соответствующий сайт ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)) должны помочь в улучшении составления статей рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** рандомизированное клиническое исследование; протокол; статья; объем выборки; статистика.

**Для цитирования:** Методы исследования и составление статей. CONSORT 2010 — объяснение и уточнение: обновленные рекомендации по составлению статьи о рандомизированных клинических исследованиях с параллельными группами. Часть II. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 92–111.

## RESEARCH METHODS & REPORTING. CONSORT 2010 — EXPLANATION AND ELABORATION: UPDATED GUIDELINES FOR REPORTING PARALLEL GROUP RANDOMISED TRIALS — PART II

Original article published in *BMJ* 2010;340:c869. DOI: 10.1136/bmj.c869  
Translation prepared by: Esenbekova E.E., Grishina M.S., Eruslanova K.A.

## Abstract

In our previous issue, we featured the first part of CONSORT — the Consolidated Standards for Reporting Trials (RCTs). Now, in this second issue of our journal, we are pleased to present the second and final part of the CONSORT materials. This extensive document is designed to be widely utilized by individuals seeking to understand and disseminate the CONSORT guidelines. Its primary objective is to enhance the quality



of reports on randomized trials by offering a clear and comprehensive guide. In addition, the CONSORT 2010 is supported by a corresponding website at [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org). Both the CONSORT and the website serve as valuable resources, providing explanations and clarifications to aid in the compilation of articles on randomized trials.

**Keywords:** randomized clinical trial; protocol; article; sample size; statistics.

**For citation:** Research Methods & Reporting. Consort 2010 — Explanation and Elaboration: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials — Part II. *Problems of Geroscience*. 2024; 2(6): 92–111.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пункт 13. Поток участников (настоятельно рекомендуется использовать диаграмму)  
Пункт 13а. Количество участников при случайном распределении на каждом этапе исследования,

получивших предполагаемое лечение; оценка первичных результатов  
Примеры (см. рис. 2, 3).

Рисунок 2.

Блок-схема многоцентрового исследования фракционного резерва кровотока в сравнении с ангиографией при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (адаптировано из Tonino et al [1]). На диаграмме представлена подробная информация об исключенных участниках

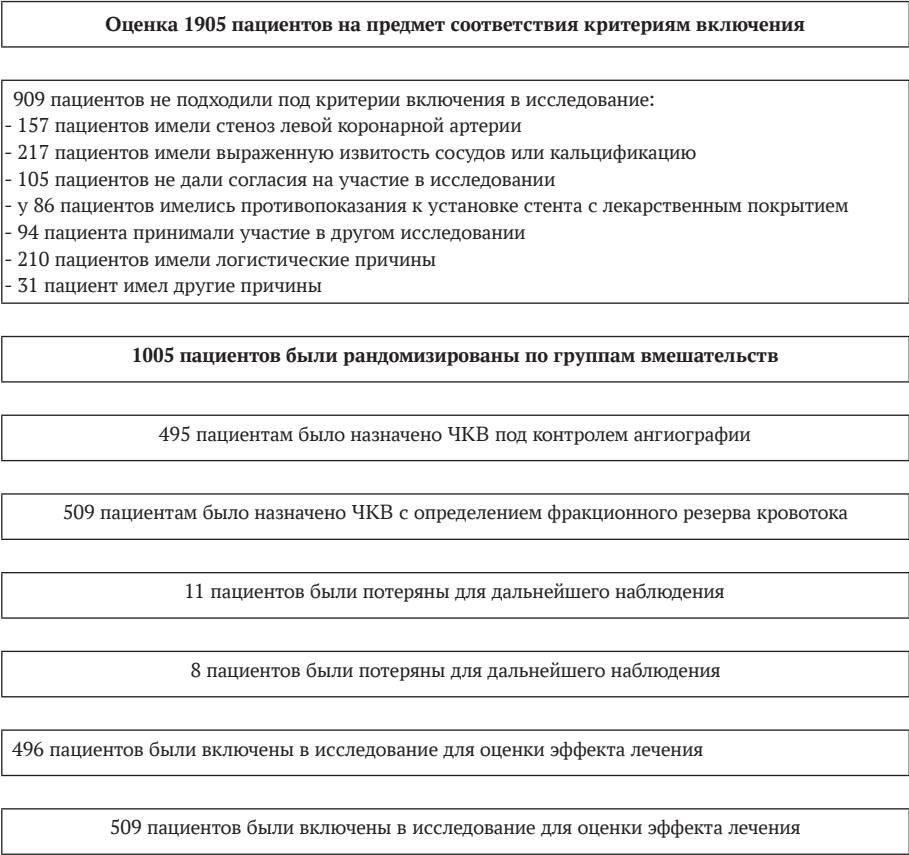
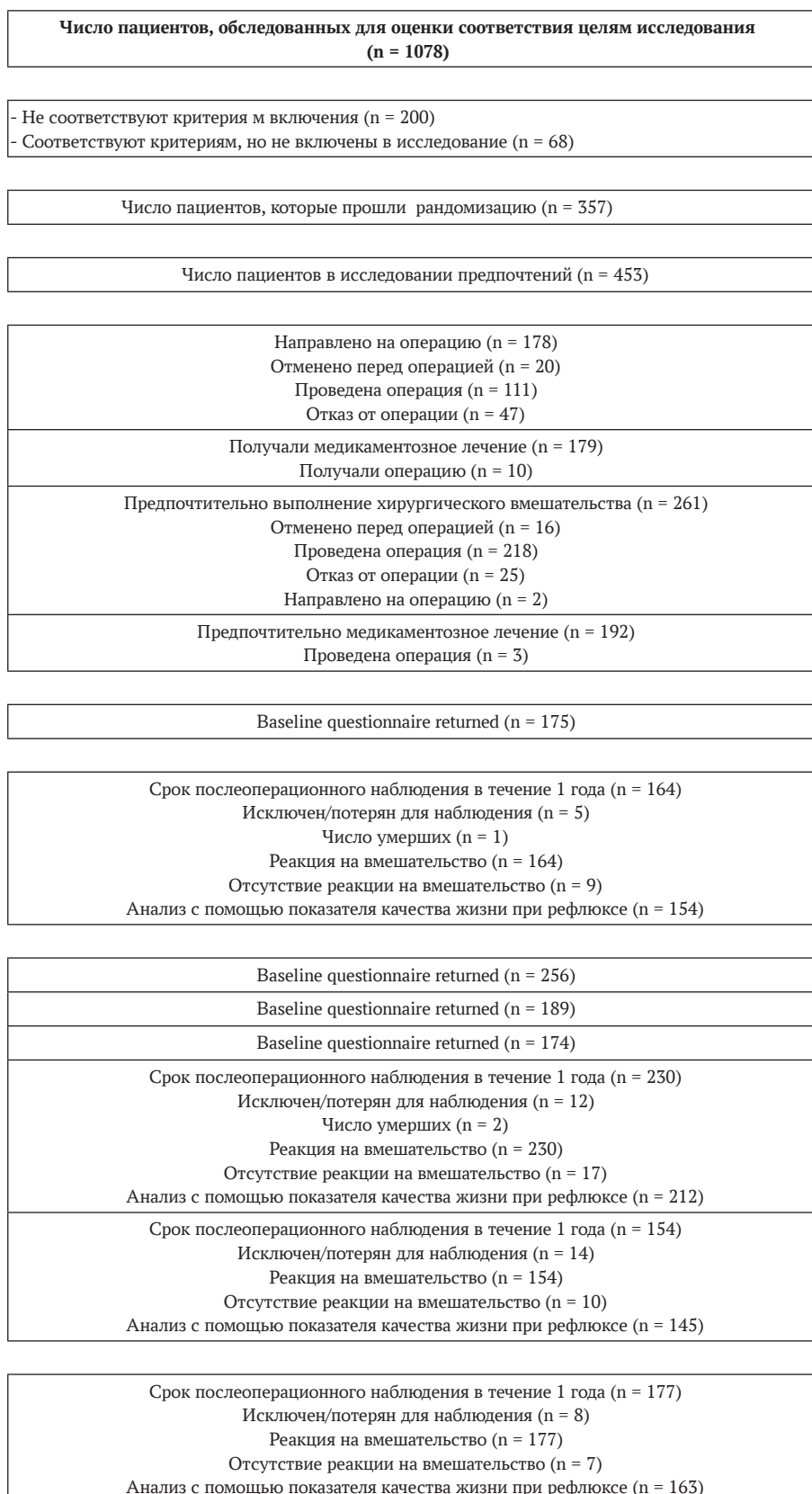


Рисунок 3.

**Блок-схема минимального хирургического вмешательства в сравнении с медикаментозным лечением хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (адаптировано из Grant et al [2]). На диаграмме показано многоцентровое исследование с параллельной нерандомизированной группой предпочтений**



**Объяснение.** Когда структура и проведение РКИ достаточно просты, в частности если нет потерь до последующего наблюдения или исключений, динамика числа участников на каждом этапе исследования может быть описана в нескольких предложениях. В более сложных исследованиях читателям должно быть разъяснено, почему некоторые участники не получали назначенное лечение, почему некоторые пациенты были из последующего наблюдения или данные о них были исключены из анализа [3]. Эта информация является важной по нескольким причинам. Участники, которые были исключены после распределения, вероятно, имели особенности, нехарактерные в целом для участников исследования. Например, пациенты могут выбыть из дальнейшего наблюдения из-за резкого обострения их заболевания или возникновения тяжелых побочных эффектов от лечения [4, 5].

Отсев участников в результате потери контакта с ними, зачастую являющийся неизбежным, следует отличать от исключения участников из определенного исследования по таким причинам, как несоответствие целям исследования, отказ от лечения и низкая приверженность протоколу исследования. Исключение участников из анализа может приводить к неправильным выводам, особенно вероятна систематическая ошибка при дисбалансе случаев исключения участников в основной и контрольной группах [5-7]. Таким образом, информация о том, включили ли исследователи в анализ всех участников, прошедших рандомизацию в группах, в которые они были первоначально распределены, очень важен (анализ *intention-to-treat* — анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное вмешательство, см. в пункте 16 и вставке 6). Знание количества участников, не получивших вмешательства, как было запланировано, или не прошедших полное лечение, позволяет читателю оценить, в какой степени предполагаемая эффективность терапии может быть недооценена по сравнению с размером эффекта в идеальных условиях.

Если возможно, то о количестве больных, которые были обследованы для оценки соответствия целям исследования, также следует сообщить. Хотя этот показатель имеет отношение только к внешней достоверности и, возможно, менее важен, чем другие значения [8], но он является полезным индикатором репрезентативности выборки.

Обзор статей РКИ, опубликованных в 1998 году в пяти ведущих общемедицинских журналах и журналах по внутренним болезням, показал, что представление информации о динамике числа участников часто не соответствует требованиям, особенно это касается числа участников, получивших назначенное лечение, и числа больных, выбывших из наблюдения [3]. Даже совершенно необходимая информация о количестве участников, прошедших рандомизацию, и числе пациентов, исключенных из анализа, отсутствовала в 20% статей [3]. Данная информация была значительно более подробно изложена в статьях, в которых

приводилась рекомендуемая CONSORT схема проведения исследования. Это исследование послужило основой для разработки блок-схемы в пересмотренном заявлении CONSORT [9-11]. Предлагаемый шаблон блок-схемы представлен на рисунке 1, а необходимые подробности описаны в таблице 3.

Некоторая информация, такая как количество лиц, обследованных для оценки соответствия целям испытания, не всегда может быть известна [12], и, в зависимости от характера исследования, некоторые показатели могут быть более значимыми, чем другие. Иногда целесообразно или даже необходимо адаптировать структуру представленного шаблона схемы для конкретного исследования. В некоторых ситуациях может быть полезно добавить другую информацию. Например, блок-схема параллельного группового исследования минимального хирургического вмешательства по сравнению с медикаментозным лечением хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также включала параллельную нерандомизированную группу предпочтений (рисунок 3) [2].

Точная форма и содержание блок-схемы могут варьироваться в зависимости от особенностей исследования. Например, многие исследования хирургического вмешательства или вакцинации не предусматривают возможности прекращения лечения. Хотя группа CONSORT настоятельно рекомендует использовать эту схему исследования для отображения потока участников на протяжении всего исследования, однако конкретное предписанное формата не существует.

**Пункт 13б. Для каждой группы указаны потери и исключения участников после рандомизации с причинами**

**Примеры:** «Было только одно отклонение от протокола — у женщины из исследуемой группы. Роженице с аномальными размерами таза было назначено плановое кесарево сечение. Однако акушер принял решение о попытке проведения естественных родов, кесарево сечение было сделано лишь при отсутствии прогресса в первом периоде родов» [13].

«В ходе контроля за проведением исследования было закрыто девять центров, в которых отсутствовали доказательства, подтверждающие наблюдение ряда больных или имелись другие серьезные нарушения принципов надлежащей практики клинических исследований» [14].

**Объяснение.** Некоторые отклонения от протокола исследования могут быть отражены в блок-схеме (см. пункт 13а), например об участниках, которые не получили запланированного вмешательства. Если участники были исключены из исследования после рандомизации (с нарушением принципа *intention-to-treat* — принципа назначения лечения) из-за того, что они не соответствовали критериям включения (см. пункт 16), информацию о них следует включать в блок-схему. Использование термина «нарушение протокола» в опубликованных статьях недостаточно для обоснования исключения участников после

Таблица 3.

**Информация, необходимая для документирования динамики числа участников на каждом этапе рандомизированного контролируемого исследования**

Этапы РКИ	Число включенных участников	Число пациентов, не включенных или исключенных	Объяснение
<b>Включение</b>	Число пациентов, обследованных для оценки соответствия целям РКИ	Число пациентов, не соответствующих критериям включения в РКИ или соответствующих критериям включения, но отказавшихся от участия в РКИ	Эти показатели позволяют судить о репрезентативности выборки — соответствии характеристик участников РКИ в генеральной совокупности; они используются только для оценки внешней валидности результатов РКИ, но часто не приводятся в статье
<b>Рандомизация</b>	Число пациентов, в случайном порядке отнесенных к каждой выделенной группе		Важные показатели, определяющие размер исследования и позволяющие оценить применение анализа, проводимого исходя из допущения, что все пациенты получили назначенное вмешательство
<b>Вмешательство</b>	Число пациентов в каждой группе, получивших назначенное лечение	Число пациентов в каждой группе, не получивших назначенное лечение	Важные показатели для оценки внутренней валидности и интерпретации результатов РКИ; следует указать причины, по которым отдельные пациенты не получили назначенного лечения
<b>Наблюдение</b>	Число пациентов в каждой группе, которые получили назначенное вмешательство в полном объеме  Число пациентов в каждой группе, которые наблюдались до конца исследования	Число пациентов в каждой группе, которые не получили назначенное вмешательство в полном объеме  Число пациентов в каждой группе, которые не наблюдались до конца исследования	Важные показатели для оценки внутренней валидности и интерпретации результатов РКИ; следует указать причины, по которым отдельные пациенты не получили назначенное лечение в полном объеме или не наблюдались до конца исследования
<b>Анализ данных</b>	Число пациентов в каждой группе, данные о которых были включены в основной анализ	Число пациентов в каждой группе, данные о которых были исключены из основного анализа	Важный показатель для оценки анализа, проводимого исходя из допущения, что все пациенты получили необходимое лечение; следует указать причины исключения участника из анализа

рандомизации. Всегда следует сообщать о характере отклонения от протокола и точной причине исключения участников после рандомизации.

**Пункт 14а. Сроки, определяющие периоды включения участников и последующего наблюдения**

*Пример:* «Включение участников, соответствующих критериям возраста, проводилось с февраля 1993 года по сентябрь 1994 года... Участники посещали клинику во время рандомизации (исходный уровень), а затем через каждые 6 месяцев в течение 3 лет» [15].

*Объяснение.* Читатель должен знать, когда проводилось исследование и в течение какого периода были набраны участники. Методы медикаментозной терапии и хирургическое лечение, включая сопутствующие методы лечения, постоянно развиваются (совершенствуются) и могут повлиять на стандартную терапию, оказываемую участникам во время исследования. Информация о скорости включения участников также может быть полезной, особенно для других исследователей.

Продолжительность наблюдения не всегда является фиксированным периодом после рандомизации. Во многих РКИ, результатом которых является время наступления события, наблюдение за всеми участниками заканчивается после регистрации определенного

исхода. Необходимо указать эту дату в статье, а также отметить минимальную, максимальную и среднюю продолжительность наблюдения [16, 17].

Обзор статей об исследованиях, опубликованных в журналах по онкологии, в которых использовался анализ выживаемости и большинство из которых не являлись РКИ [17], показал, что почти в 80% (104 из 132) статей были указаны даты начала и окончания включения больных, но лишь в 24% (32 из 132) статей сообщалось о дате окончания периода наблюдения.

**Пункт 14б. Причины прекращения или перерыва исследования**

*Примеры:* «На момент промежуточного анализа общий объем наблюдения включал примерно 63% от общего количества пациенто-лет, которое должно было быть собрано в конце исследования, что привело к пороговому значению 0,0095, как определено по методу функции альфа-расходов Лан-ДеМеца... При промежуточном анализе RR составил 0,37 в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой, со значением  $P = 0,00073$ , что ниже порогового значения. Совет по мониторингу данных и безопасности посоветовал прервать исследование и предложить обрезание контрольной группе, которую затем попросили прийти в исследовательский центр, где



было рекомендовано и предложено МС (медицинское обрезание)... Поскольку исследование было прервано, некоторые участники не имели полного наблюдения на тот день, и их визиты, которые еще не были завершены, описаны в этой статье как «запланированные» [18].

«В январе 2000 года проблемы с поставками вакцин привели к необходимости временной общенациональной замены цельноклеточного компонента комбинированной вакцины DPT/Hib на бесклеточную коклюшную вакцину. Поскольку эта вакцина имеет другой профиль местной реактогенности, мы решили досрочно прекратить исследование» [19].

**Объяснение.** Можно утверждать, что исследователи, которые произвольно проводят незапланированный промежуточный анализ после очень небольшого количества событий, не используя статистические рекомендации, подвергаются высокому риску «выявить» данные в случайном порядке, что, вероятно, будет указывать на выраженное переоценивание пользы от лечения [20].

Читатели, вероятно, сделают более слабые выводы из исследования, которое было сокращено на основе данных, по сравнению с исследованием, в котором результаты сообщаются после достижения цели независимо от полученных результатов. Таким образом, РКИ должны указать, почему исследование закончилось (см. вставку 5). В статье также должны быть раскрыты факторы, не относящиеся к исследованию, которые повлияли на решение о прекращении исследования, а также лица, принявшие решение о прекращении исследования, включая сообщение о роли, которую финансирующее агентство сыграло в обсуждениях и в решении остановить исследование [21].

Систематический обзор 143 РКИ, прекращенных раньше, чем планировалось, для получения пользы, показал, что в этих исследованиях сообщали о прекращении после достижения медианы 66 событий, оценивали средний относительный риск 0,47 и сильную связь между количеством накопленных событий и размером эффекта с меньшими исследованиями с меньшим количеством событий, дающими наибольший эффект от лечения (отношение шансов 31, 95%, доверительный интервал от 12 до 82) [21]. В то время как все большее число исследований, опубликованных во влиятельных медицинских журналах, сообщает о досрочном прекращении, только в 0,1% исследований сообщается о досрочном прекращении ради пользы, что контрастирует с оценками, полученными на основе имитационных исследований [22] и опросов комитетов по безопасности данных и мониторингу [23]. Таким образом, многие исследования, в которых было мало участников и в которых сообщалось о значительном эффекте лечения, возможно, были остановлены раньше, чем планировалось, но об этом не сообщалось.

#### **Вставка 5. Раннее прекращение исследования**

*РКИ могут завершиться, когда достигнут целевого размера выборки, целевого количества событий, продолжительности*

*последующего наблюдения или когда достигнут запланированной даты окончания исследования. В таких ситуациях исследование будет остановлено независимо от его результатов, и остановка вряд ли приведет к искажению результатов. Альтернативно РКИ могут прекратиться раньше, чем планировалось, из-за получения результатов промежуточного анализа, показывающих большую, чем ожидалось, пользу или вред от экспериментального вмешательства. Кроме того, РКИ могут прекратиться раньше, чем планировалось, если исследователи обнаружат доказательства отсутствия существенной разницы между экспериментальными и контрольными вмешательствами (то есть прекращение из-за неэффективности исследуемого вмешательства). Кроме того, исследования могут прекратиться досрочно, потому что исследование становится нежизнеспособным: финансирование прекращается, исследователи не могут получить доступ к подходящим пациентам или вмешательствам в исследовании, или результаты других исследований ставят вопрос о актуальности исследования.*

*Полное информирование о том, почему исследование закончилось, важно для принятия решений, основанных на фактических данных (см. пункт 14b). Исследователи, изучившие, почему 143 исследования были прекращены досрочно из-за пользы, обнаружили, что многие из них не предоставили ключевую информацию о том, как было принято решение о прекращении: на основании запланированного размера выборки (n528), результатов промежуточного анализа (n545) [21]. Пункт 7b контрольного списка требует предоставления информации о сроках проведения промежуточных анализов, о том, что их вызвало, сколько их было проведено, были ли они запланированными или специальными, а также о том, существовали ли статистические руководящие принципы и правила остановки. Кроме того, полезно знать, участвовал ли в анализе независимый комитет по мониторингу данных (и кто его составлял, уделяя особое внимание роли источника финансирования) и кто принял решение о прекращении. Часто комитет по безопасности и мониторингу данных дает рекомендации, а спонсоры или исследователи принимают решение о прекращении.*

*Исследования, которые прекращаются досрочно по причинам, очевидно, не зависящим от результатов исследования, а также исследования, которые достигают запланированного прекращения, вряд ли приведут к предвзятости из-за остановки [24]. В этих случаях авторы должны сообщить, проводился ли промежуточный анализ и были ли эти результаты доступны, предоставив их спонсору.*

*Стремление к проведению исследований, которые изменяют вмешательство в ответ на промежуточные результаты, что позволяет быстрее оценить перспективные вмешательства при быстро развивающихся и фатальных состояниях, потребует еще более тщательного информирования о процессе и решения о досрочном их прекращении [25]*

#### **Пункт 15. Таблица, показывающая исходные демографические и клинические характеристики для каждой группы**

*Пример: см. таблицу 4.*

**Объяснение.** Хотя описание критериев включения (см. пункт 4a) позволяет судить о том, какие больные соответствуют целям исследования, также важно знать характеристики участников, которые фактически были включены в исследование. Эта информация позволяет читателям, особенно врачам, судить о том, насколько актуальны результаты исследования для конкретного пациента.

Рандомизированные контролируемые исследования направлены на сравнение групп участников,

которые различаются только в отношении применяемого вмешательства (лечения). Хотя правильное случайное распределение предотвращает систематическую ошибку, связанную с отбором участников, оно не гарантирует однородность групп по исходным характеристикам участников исследования. Однако любые различия в исходных характеристиках являются результатом случайности, а не отражают систематическую ошибку [25]. Чтобы оценить, насколько группы исследования сопоставимы, нужно сравнить важные исходные демографические и клинические характеристики их участников. Исходные данные особенно ценны для результатов, которые также можно измерить в начале исследования (например, артериальное давление).

Исходные демографические и клинические характеристики участников удобно представить в виде таблицы (см. таблицу 4). Для непрерывных переменных, таких как масса тела или артериальное давление, наряду со средними значениями следует указывать показатели вариабельности. В каждой группе непрерывные переменные могут быть представлены средним значением и стандартным отклонением. Когда непрерывные данные имеют асимметричное распределение, предпочтительным подходом может быть указание медианы и диапазона в перцентилях (например,

с 25-го по 75-й перцентиль) [26]. Стандартные ошибки и доверительные интервалы не подходят для описания изменчивости данных — они скорее относятся к проверке гипотез, а не к описательной статистике. Переменные с небольшим количеством упорядоченных категорий (например, стадии заболевания от I до IV) не следует рассматривать как непрерывные переменные; вместо этого следует указывать количество участников (в абсолютных числах и долях) в каждой категории [27, 26].

К сожалению, оценка статистической значимости различий исходных характеристик участников все еще распространена [28, 25, 29]; она была зарегистрирована в половине из 50 исследований РКИ, опубликованных в ведущих журналах в 1997 году [28]. Такая оценка может говорить о вероятности того, что наблюдаемые различия в исходных характеристиках могли возникнуть случайно. Тем не менее мы уже знаем, что любые различия вызваны случайно. Оценка исходных различий необязательно ошибочна, просто нелогична [30]. Такая проверка гипотез является излишней и может ввести в заблуждение исследователей и их читателей. Вероятнее, сравнения на исходном уровне должны основываться на рассмотрении прогрессивной силы измеренных переменных и размера любых случайных дисбалансов, которые произошли [30].

Таблица 4.

**Пример представления данных об исходных демографических и клинических характеристиках участников в каждой из групп исследования**

Характеристика	Телмисартан (N = 2954)	Плацебо (N = 2972)
Возраст (годы)	66,9 (7,3)	66,9 (7,4)
Пол (женский)	1280 (43,3%)	1267 (42,6%)
Статус курения:		
- текущий	293 (9,9%)	289 (9,7%)
- прошлый	1273 (43,1%)	1283 (43,2%)
Этническая принадлежность:		
- азиатская	637 (21,6%)	624 (21,0%)
- арабская	37 (1,3%)	40 (1,3%)
- африканская	51 (1,7%)	55 (1,9%)
- европеоидная	1801 (61,0%)	1820 (61,2%)
- коренная или абориген	390 (13,2%)	393 (13,2%)
- другие	38 (1,3%)	40 (1,3%)
Артериальное давление (мм рт. ст.)	140,7 (16,8/81,8) (10,1)	141,3 (16,4/82,0) (10,2)
Частота сердечных сокращений (удар в минуту)	68,8 (11,5)	68,8 (12,1)
Уровень холестерина (ммоль/л)		
- общий	5,09 (1,18)	5,08 (1,15)
- ЛПНП	3,02 (1,01)	3,03 (1,02)
- ЛПВП	1,27 (0,37)	1,28 (0,41)
Ишемическая болезнь сердца	2211 (74,8%)	2207 (74,3%)
Инфаркт миокарда	1381 (46,8%)	1360 (45,8%)
Стенокардия	1412 (47,8%)	1412 (47,5%)
Поражение периферических артерий	349 (11,8%)	323 (10,9%)
Артериальная гипертензия	2259 (76,5%)	2269 (76,3%)
Сахарный диабет	1059 (35,8%)	1059 (35,6%)

\* Данные представляют собой средние значения (SD) или числа (%). Адаптировано из таблицы 1 Yusuf и др. [31].

**Пункт 16. Число участников в каждой из групп, данные о которых были включены в анализ любого вида (в знаменателе), а также информация о том, проводился ли анализ по первоначально определенным группам**

*Примеры:* «Первичный анализ был проведен исходя из того, что все пациенты получили лечение в соответствии с распределением в группы, в анализ были включены данные обо всех участниках, прошедших рандомизированное распределение по группам вмешательства» [32].

«Один пациент в группе лечения Алендронатом был исключен из последующего наблюдения, таким образом, данные 31 пациента, которые получили назначенное лечение, были включены для проведения анализа. В пяти случаях были отмечены нарушения протокола исследования, таким образом, осталось 26 пациентов, данные которых в соответствии с протоколом были включены в окончательный анализ» [33].

*Объяснение.* Количество участников в каждой группе является важным элементом оценки результатов исследования. Хотя схема проведения исследования (см. пункт 13а) может указывать на количество проанализированных участников, эти цифры часто варьируются для разных показателей результатов. Количество участников в группе должно быть указано для всех анализов. Эта информация особенно важна для бинарных результатов, так как такие оценки размера эффекта, как, например, отношение рисков и разность рисков, следует рассматривать в сопоставлении с частотой анализируемого исхода. Представление результатов в виде дробей также помогает читателю оценить, все ли случайным образом распределенные участники были включены в анализ, и если нет, то сколько участников было исключено. Отсюда следует, что результаты не должны быть представлены исключительно в виде итоговых показателей, таких как относительные риски.

Иногда участники могут получать назначенное вмешательство не в полном объеме или может быть ошибочная рандомизация участников, не соответствующих критериям включения. Одним из широко рекомендуемых способов решения таких проблем является анализ всех участников в соответствии с их первоначальным распределением в группы вмешательств, независимо от того, что впоследствии произошло (вставка 6). Однако такой анализ *intention-to-treat* не всегда легко осуществим. Нередко отдельные больные досрочно выбывают из исследования или им приходится отменять назначенное вмешательство, и, следовательно, в конце исследования исходы у этих больных не оцениваются. Если результатом является смерть, то такие пациенты могут быть включены в анализ на основе исходной информации, в то время как методы условного расчета могут потребоваться в случае отсутствия других итоговых данных. Термин *intention to treat analysis* нередко неправомерно используется и в тех случаях, когда до конца исследования наблюдались все участники, но данные о некоторых из них не были включены в анализ, например,

из-за того, что в действительности лечение не было получено в связи с несоблюдением назначений [34].

С другой стороны, анализ может быть ограничен включением только тех участников, которые соответствуют требованиям протокола с точки зрения целей исследования, полноты проведения предписанного лечения, а также оценки исходов. Такой анализ называют анализом в зависимости от реально полученного вмешательства (*on-treatment*) или анализом в соответствии с протоколом (*per protocol*). Исключение участников из анализа данных может привести к ошибочным выводам. Например, в исследовании, в котором сравнивались консервативное и хирургическое лечение при стенозе сонной артерии, анализ, ограниченный данными участников, которые наблюдались до конца исследования, показал, что хирургическое вмешательство снижает риск развития преходящего нарушения мозгового кровообращения, инсульта и смерти. Однако анализ *intention-to-treat*, основанный на включении всех участников, первоначально распределенных в группы вмешательств, не показал преобладающего эффекта хирургического лечения [35].

Анализ *intention-to-treat*, как правило, предпочтительнее, потому что он позволяет избежать систематической ошибки, связанной с неслучайным выбыванием участников из исследования [36–38]. Независимо от того, используют ли авторы термин *intention-to-treat*, они должны пояснить, данные о каких участниках были при этом использованы (см. пункт 13). Несоблюдение назначенной терапии может означать, что анализ *intention to treat* приводит к недооценке реальной эффективности вмешательства; в таких случаях могут потребоваться дополнительные анализы, такие как анализ по протоколу [39, 40]. Однако следует отметить, что такие анализы часто содержат значительные ошибки [41].

В обзоре 403 РКИ, опубликованных в 10 ведущих медицинских журналах в 2002 году, 249 (62%) сообщили об использовании анализа *intention-to-treat* для своего первичного анализа. Эта доля была выше среди журналов, придерживающихся заявления CONSORT (70% против 48%). Среди статей, в которых сообщалось об использовании анализа *intention-to-treat*, только 39% действительно анализировали всех участников как рандомизированных, при этом более 60% статей не содержали данные в их первичном анализе [42]. Другие исследования показывают аналогичные результаты [34, 43, 44]. Исследования, в которых не сообщалось обо всех случаях исключения данных из анализа, были методологически более слабыми и в других отношениях, чем те исследования, в которых указаны все случаи исключения; это наглядно свидетельствует о сокрытии некоторыми авторами важной информации об исключении данных из анализа [45]. Другое исследование показало, что статьи, в которых сообщается о проведении анализа *intention-to-treat*, имеют и другие признаки соответствия добросовестной практике научных исследований и публикаций, в частности в них описывается процедура расчета размера выборки [46].



**Вставка 6. Анализ в соответствии с назначенным вмешательством**

Особой силой РКИ является отсутствие систематической ошибки при распределении участников исследования по группам вмешательств (вставка 1). Это позволяет получить убедительные выводы о причине и следствии, которые не оправданы другими дизайнами исследования. Чтобы полностью сохранить важность рандомизации, мы должны анализировать данные обо всех участниках в соответствии с тем, к какой группе вмешательства они были отнесены первоначально (вне зависимости от того, применялось ли в действительности это вмешательство). Эти два условия определяют анализ в соответствии с назначенным вмешательством, который широко рекомендуется в качестве предпочтительной стратегии анализа [34, 44]. Трудно достичь строгого анализа *intention-to-treat* по двум основным причинам — отсутствие результатов для некоторых участников и несоблюдение протокола исследования.

**Отсутствие результатов**

Многие исследователи исключают пациентов без наблюдаемого результата. Часто это разумно, но как только какие-либо рандомизированные участники исключаются, анализ не является анализом в соответствии с назначенным вмешательством. Действительно, большинство рандомизированных исследований имеют некоторые отсутствующие наблюдения. Исследователи должны эффективно выбирать между пропуском участников без окончательных данных или условным расчетом их недостающих данных о результатах [45]. Анализ «полного случая» (или «доступного случая») включает только тех, чей результат известен. Хотя некоторые пропущенные результаты не вызовут проблем, в половине исследований более 10% рандомизированных пациентов могут не иметь результатов [46]. Этот общий подход потеряет силу за счет уменьшения размера выборки, и смещение может быть внесено в результаты, если потеря для последующего наблюдения связана с реакцией пациента на лечение. Должно вызывать беспокойство, когда частота или причины выбывания различаются между группами вмешательства.

Участники с отсутствующими результатами могут быть включены в анализ, только если их результаты условно определены (то есть их результаты оцениваются из другой информации, которая была собрана). Условный расчет отсутствующих данных позволяет проводить анализ, но требует сильных допущений, которые могут быть трудно обоснованы [47]. Простые методы расчета эффективны, но их использование может быть нецелесообразным. В частности, широко используемым методом является LOCF (Last observation carried forward — повторение результата последнего наблюдения), в котором отсутствующие окончательные данные переменной результата заменяются последним известным значением до того, как участник был потерян для последующего наблюдения. Это эффективно благодаря своей простоте, но метод может привести к предвзятости [157] и не учитывать неопределенность мнения [158]. Многие авторы подвергли резкой критике данный метод [157, 158, 159].

**Несоблюдение протокола исследования**

Отдельный вопрос заключается в том, что протокол исследования, возможно, не был полностью соблюден для некоторых участников исследования. Типичными примерами являются участники, которые не соответствовали критериям включения (например, неправильный диагноз, молодой возраст для исследования), получали запрещенное вмешательство, не принимали назначенное лечение, получали другое лечение или не прошли обследования. Простой способ справиться с любыми отклонениями протокола — это игнорировать их: все участники могут быть включены в анализ независимо от их приверженности к протоколу, и это подход анализа в соответствии с назначенным вмешательством. Таким образом, исключение любых участников по таким причинам несовместимо с *intention-to-treat analysis*.

Термин «*modified intention to treat*» довольно широко используется для описания анализа, который исключает участников, которые неадекватно придерживались протокола, в частности тех, кто не получил определенное минимальное вмешательство [159]. Альтернативный термин — «по протоколу». Хотя анализ «по протоколу» может быть уместным в некоторых условиях, он должен быть правильно отмечен как нерандомизированное сравнение наблюдений. Любое исключение пациентов из анализа ставит под угрозу рандомизацию и может привести к систематической ошибке в результатах. Как и «анализ в соответствии с назначенным вмешательством», ничто надежно не уточняет, какие именно пациенты были включены. Таким образом, в контрольном списке CONSORT мы убрали обязательное указание на *intention-to-treat* в пользу четкого описания того, кто именно был включен в каждый анализ.

**Пункт 17а. Для каждого первичного и вторичного исхода представлены результаты по каждой группе, а также предполагаемый размер эффекта и его точность (например, доверительный интервал 95%)**

Примеры: см. таблицы 5 и 6.

Объяснение. Для каждого из оцениваемых исходов исследования в каждой группе должны быть представлены итоговые показатели (например, доли случаев с возникновением или без возникновения исхода или среднее значение и стандартное отклонение измерений), а также различие результатов в группе лечения и контроля. Для бинарных исходов величина эффекта может быть отношением рисков (относительный риск), отношением шансов или разницей рисков; для данных о выживаемости за период времени — как отношение шансов выживания или отношение риска смерти или разность медиан продолжительности жизни; для непрерывных данных — обычно как различия средних показателей. Доверительные интервалы должны быть представлены при сравнении групп. Распространенной ошибкой является представление отдельных доверительных интервалов для результата в каждой группе, а не для их разницы [50]. Результаты исследований часто более четко отображаются в виде таблицы, чем в виде текста, как показано в таблицах 5 и 6.

Для всех результатов авторы должны предоставить доверительный интервал, чтобы указать точность оценки [51, 52]. Обычно используют 95-процентный доверительный интервал, хотя в ряде случаев можно применить другие его диапазоны. Многие журналы требуют или настоятельно рекомендуют использовать доверительные интервалы [53]. Они особенно важны для оценки результатов со статистически несущественными различиями, для которых они часто указывают, что результат не исключает важных клинически значимых различий. Использование доверительных интервалов заметно возросло в последние годы, хотя и не во всех медицинских специальностях [50]. Доверительные интервалы в отчете могут быть дополнены значением Р, но в любом случае результаты не должны представляться только в виде значения Р [54, 55]. Результаты должны сообщаться для всех запланированных первичных и вторичных



конечных точек, а не только для тех анализов, которые были статистически значимыми или «интересными». Выборочная отчетность в рамках исследования является широко распространенной и серьезной проблемой [56, 57]. В исследованиях, в которых выполнялся промежуточный анализ, интерпретация должна быть сосредоточена на окончательных результатах исследования, а не на промежуточных результатах [58].

Как при анализе бинарных исходов, так и при анализе выживаемости результаты можно представить также в виде числа больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить определенный неблагоприятный исход (см. пункт 21) [59, 60].

Таблица 5.

Пример представления итоговых результатов анализа для каждой группы исследования (бинарные результаты)\*

Критерий оценки (конечная точка)	Группа (%)		Разность рисков (95% ДИ)
	Этанерцепт (n = 30)	Плацебо (n = 30)	
<b>Первичная:</b> Число пациентов, у которых результат лечения через 12 недель соответствовал критериям эффективного лечения псориатического артрита	26 (87)	7 (23)	63% (44–83)
<b>Вторичная:</b> Число пациентов, соответствующих критериям оценки Американской коллегии ревматологов (АКР):			
ACR20	22 (73)	4 (13)	60% (40–80)
ACR50	15 (50)	1 (3)	47% (28–66)
ACR70	4 (13)	0 (0)	13% (1–26)

*PsARC5 — критерии ответа на псориатический артрит.*

*ACR5 — Американский колледж ревматологии.*

*\*См. также пример для пункта 6а.*

*Адаптировано из таблицы 2 Mease et al [61].*

Таблица 6.

Пример отчета об итоговых результатах для каждой группы вмешательства (непрерывные результаты)

	Лечебная физкультура (n = 65)		Группа контроля (n = 66)		Скорректированное значение (95% ДИ) на 12 месяцев
	Исходный уровень (стандартное отклонение)	Уровень через 12 месяцев (стандартное отклонение)	Исходный уровень (стандартное отклонение)	Уровень через 12 месяцев (стандартное отклонение)	
Оценка функции (0-100)	64,4 (13,9)	83,2 (14,8)	65,9 (15,2)	79,8 (17,5)	4,52 (-0,73 — 9,76)
Боль в покое (0-100)	4,14 (2,3)	1,43 (2,2)	4,03 (2,3)	2,61 (2,9)	-1,29 (-2,16 — -0,42)
Боль при движении (0-100)	6,32 (2,2)	2,57 (2,9)	5,97 (2,3)	3,54 (3,38)	-1,19 (-2,22 — -0,16)

*\*Оценка функции скорректирована с учетом исходного уровня, возраста и продолжительности симптомов.*

*Адаптировано из таблицы 3 van Linschoten [62]*

**Пункт 17б. Для бинарных результатов рекомендуется представление как абсолютных, так и относительных величин эффекта**

**Пример:** «Риск кислородной зависимости или смерти снизился на 16% (95% ДИ от 25% до 7%). Абсолютная разница составила -6,3% (95% ДИ от -9,9% до -2,7%); таким образом, раннее введение препарата

примерно 16 детям предотвратило бы смерть 1 ребенка или длительную зависимость от кислорода» (см. таблицу 7) [63].

**Объяснение.** Когда первичный результат является бинарным, следует указывать как относительный эффект (отношение рисков (относительный риск) или отношение шансов), так и абсолютный эффект

(разницу рисков) (с доверительными интервалами), поскольку ни относительный показатель, ни абсолютный показатель сами по себе не дают полную картину эффективности и его последствий. Разные аудитории могут предпочесть относительный или абсолютный риск, но и врачи, и неспециалисты склонны переоценивать эффект, когда он представлен в терминах относительного риска [64-66]. Величину разницы в риске нельзя обобщать для других групп населения в меньшей степени, чем относительный риск, поскольку она

зависит от исходного риска в группе, не подвергшейся воздействию, которая имеет тенденцию варьироваться в зависимости от группы населения. Для болезней с общим исходом относительный риск, близкий к единице, может указывать на клинически важные различия в условиях общественного здравоохранения. Напротив, большой относительный риск при редком исходе может быть не столь важен для общественного здравоохранения (хотя он может быть важен для человека, относящегося к категории высокого риска).

Таблица 7.

Пример указания об абсолютной и относительной величине эффекта

Первичный результат	Процент (№)		Коэффициент риска (95% ДИ)	Разница рисков (95% ДИ)
	Раннее введение (n = 1344)	Отсроченное селективное введение (n = 1346)		
Смерть или кислородная зависимость на ожидаемую дату родов	31,9 (429)	38,2 (514)	0,84 (0,75–0,93)	-6,3 (-9,9 — -2,7)

Адаптировано из таблицы 3 The OSIRIS Collaborative Group [63].

**Пункт 18. Результаты любых других проведенных анализов, включая анализ подгрупп и скорректированный анализ, отличающийся от предварительно определенного анализа**

*Пример:* «На основании результатов исследования, в котором предполагалось, что эффективность периперационных  $\beta$ -блокаторов может зависеть от исходного риска, мы провели анализ первичных подгрупп на основе пересмотренной системы оценки индекса сердечного риска. Мы также провели анализ вторичных подгрупп по полу, типу операции, использованию эпидуральной или спинальной анестезии. Для всех подгрупповых анализов использовались пропорциональные модели риска Кокса, включающие тесты на взаимодействие, которые считались значимыми при  $p < 0,05$ ... На рисунке 3 показаны результаты анализа подгрупп, проведенного в соответствии с предварительной спецификацией, и отмечена согласованность эффектов. Наши подгрупповые анализы не позволили обнаружить различия в эффектах подгрупп, которые можно было бы ожидать при наличии истинного подгруппового эффекта» [67].

*Объяснение.* Множественные анализы одних и тех же данных существенно повышают риск получения ложноположительных результатов [68]. Авторам особенно не следует поддаваться искушению проведения большого числа анализов в подгруппах [70, 71, 69]. Результаты анализов, запланированных в протоколе РКИ (см. пункт 24), значительно надежнее результатов тех анализов, решение о проведении которых было обусловлено полученными данными. Авторы должны указать, какие анализы были заранее запланированы. Если проводились анализы данных в подгруппах, необходимо описать эти подгруппы и обосновать их выбор, хотя приводить подробные разъяснения не всегда обязательно. Избирательное представление результатов этих анализов может способствовать

возникновению систематической ошибки [73]. Для правильной оценки взаимодействия (см. пункт 126) данные следует представлять в виде различия оценок эффекта вмешательства между каждой из подгрупп (вместе с диапазоном доверительного интервала), не ограничиваясь только значением  $P$ .

В одном из исследований 35 из 50 статей об исследованиях включали анализ подгрупп, из которых только 42% использовали тесты взаимодействия [70]. Часто было трудно определить, был ли анализ подгрупп указан в протоколе. В другом обзоре хирургических исследований, опубликованных в журналах с высокой импактностью, 27 из 72 исследований сообщили о 54 подгрупповых анализах, из которых 91% были *post hoc* и только в 6% подгрупповых анализов использовался тест на взаимодействие для оценки наличия эффекта подгруппы [74].

Подобные рекомендации применимы к анализу, скорректированному с учетом исходных характеристик. Следует сообщать обо всех анализах независимо от того, были ли они скорректированными или нет, и указывать, было ли проведение скорректированного анализа запланировано в протоколе и какие показатели были для этого выбраны. Авторы должны указать, планировалось ли проведение скорректированных анализов, включая выбор переменных для корректировки. В идеале в протоколе исследования должно быть указано, проводится ли корректировка на номинированные исходные переменные с помощью ковариационного анализа [72]. Корректировка на переменные, поскольку они существенно различаются на исходном уровне, скорее всего, приведет к искажению расчетного эффекта лечения [72]. Исследование показало, что неосознанные расхождения между протоколами и публикациями были обнаружены во всех 25 исследованиях, в которых были представлены результаты анализа подгрупп, и в 23 из 28 исследований,

в которых были представлены результаты скорректированных анализов [75].

**Пункт 19. Указать все важные вредные или не преднамеренные последствия в каждой группе (для получения конкретных указаний см. CONSORT для вреда)**

Для просмотра конкретных указаний обратитесь к CONSORT о побочных эффектах [76].

*Пример:* «Доли пациентов, у которых было отмечено возникновение любых неблагоприятных эффектов, в группе rBPI21 (рекомбинантный бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран) и группе плацебо были одинаковыми: 168 (88,4%) из 190 и 180 (88,7%) из 203 больных соответственно; при отдельной оценке неблагоприятных эффектов, классифицированных по 12 системам органов, доля побочных эффектов, относящихся к 11 системам органов, была несколько ниже в группе rBPI21. Доля больных, у которых развились тяжелые неблагоприятные эффекты, в группе rBPI21 была ниже, чем в группе плацебо: 53 (27,9%) из 190 и 74 (36,5%) из 203 больных соответственно. Только в 3 случаях возникновения тяжелых побочных эффектов сообщалось об их связи с применявшимся вмешательством; все они отмечались в группе плацебо» [79].

*Объяснение.* Для принятия рациональных и взвешенных решений читателям необходима информация как о вреде, так и о пользе вмешательств. Наличие и характер неблагоприятных эффектов могут существенно повлиять на то, будет ли то или иное вмешательство признано приемлемым и полезным. Не все зарегистрированные нежелательные явления, наблюдаемые в ходе исследования, обязательно являются следствием вмешательства; некоторые из них могут быть следствием заболевания, которое лечится. Рандомизированные исследования являются наилучшим подходом для получения данных о безопасности и эффективности, хотя они и не могут выявить редкие вредные последствия.

Многие статьи о РКИ содержат неадекватную информацию о побочных явлениях. Обзор 192 исследований лекарственных средств, опубликованных с 1967 по 1999 год, показал, что только 39% из них содержали адекватную информацию о клинических нежелательных явлениях и 29% — о токсичности, определяемой лабораторными методами [78]. Недавно сравнение данных о побочных явлениях, представленных в базу данных исследований Национального института рака, который спонсировал исследования, с информацией, опубликованной в журнальных статьях, показало, что в журнальных статьях занижены данные о побочных явлениях низкой степени тяжести. О событиях высокой степени тяжести (Common Toxicity Criteria, классы 3–5) в статьях сообщалось непоследовательно, а информация об отнесении их к исследуемым препаратам была неполной [80]. Более того, анализ исследований, опубликованных в шести общемедицинских журналах в 2006–2007 годах, показал, что, хотя в 89% из 133 статей упоминались нежелательные

явления, информация о тяжелых нежелательных явлениях и исключении пациентов из исследований в связи с нежелательными явлениями отсутствовала в 27% и 48% статей соответственно [81].

Было разработано расширенное заявление CONSORT, содержащее подробные рекомендации по представлению информации о вреде в рандомизированных исследованиях [84]. Рекомендации и примеры соответствующих статей находятся в свободном доступе на сайте CONSORT ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)). Они дополняют Положение CONSORT 2010, и с ними следует ознакомиться, особенно если изучение вреда является ключевой задачей. Вкратце, если собирались данные о нежелательных явлениях, то они должны быть перечислены и определены, при необходимости со ссылкой на стандартизованные критерии. Должны быть описаны методы, использованные для сбора данных и отнесения событий. Для каждой группы исследования следует представить абсолютный риск каждого нежелательного явления, а также число участников, выбывших из исследования из-за причиненного вреда. Наконец, авторы должны представить сбалансированное обсуждение пользы и вреда [84].

### Обсуждение

**Пункт 20. Ограничения исследования, устранение источников потенциальной систематической ошибки, неточности и при необходимости множественности анализов**

*Пример:* «Преобладание пациентов мужского пола (85%) является ограничением нашего исследования. Мы использовали стенты из чистого металла, поскольку стенты с лекарственным покрытием были доступны только в конце набора. Хотя последний фактор может восприниматься как ограничение, опубликованные данные не указывают на преимущества (как краткосрочные, так и долгосрочные) в отношении смертности и инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ИБС, у которых устанавливают стенты с лекарственным покрытием, по сравнению с тем, кому устанавливают стенты из чистого металла» [82].

*Объяснение.* В дискуссионных разделах научных статей представлены заявления в поддержку выводов авторов [83], однако содержится недостаточное количество взвешенных аргументов, поддерживающих или опровергающих исследование и его результаты. Некоторые журналы пытались решить эту проблему, поощряя более структурированное обсуждение авторами своих результатов [85, 86]. Например, *Annals of Internal Medicine* рекомендует авторам структурировать раздел обсуждения, представляя: 1) краткий обзор основных результатов, 2) рассмотрение возможных механизмов и объяснений, 3) сравнение с соответствующими результатами других опубликованных исследований (по возможности включая систематический обзор, объединяющий результаты текущего исследования с результатами всех предыдущих соответствующих исследований), 4) ограничения настоящего исследования (и методы, используемые для минимизации и компенсации этих ограничений), 5) краткий

раздел, в котором резюмируются клинические и исследовательские последствия работы, в зависимости от обстоятельств [85]. Мы рекомендуем авторам следовать данным конструктивным предложениям, возможно, также используя подходящие подзаголовки в разделе «Обсуждения».

Хотя обсуждение ограничений часто опускается в статьях об исследованиях [87], выявление и обсуждение слабых сторон исследования имеют особое значение [88]. Например, хирургическая группа сообщила, что лапароскопическая холецистэктомия, технически сложная процедура, имеет значительно более низкую частоту осложнений, чем более традиционная открытая холецистэктомия для лечения острого холецистита [89]. Однако авторы не смогли обсудить очевидную предвзятость в своих результатах. Исследователи выполнили все лапароскопические холецистэктомии, тогда как 80% открытых холецистэктомий были выполнены стажерами.

Авторы также должны обсудить любую неточность результатов. Неточность может возникнуть в связи с несколькими аспектами исследования, включая измерение основного результата (см. пункт 6а) или диагностику (см. пункт 4а). Возможно, используемая шкала была валидирована на взрослой популяции, но использовалась в педиатрии, или оценщик не был обучен тому, как пользоваться прибором.

Следует всегда помнить о разнице между статистической значимостью и клинической значимостью. Авторы должны особенно избегать распространенной ошибки интерпретации незначительного результата как указания на эквивалентность вмешательств. Доверительный интервал (см. пункт 17а) дает ценную информацию о том, совместим ли результат исследования с клинически важным эффектом, независимо от значения  $P$  [90].

Авторам следует проявлять особую осторожность при оценке результатов исследований с множественными сравнениями. Такая множественность возникает из-за нескольких вмешательств, показателей результатов, моментов времени, анализа подгрупп и других факторов. В таких обстоятельствах некоторые статистически значимые результаты, вероятно, являются результатом одной лишь случайности.

#### **Пункт 21. Обобщение (внешняя валидность, применимость) результатов исследования**

*Примеры:* «Поскольку вмешательство проводилось для представителей обоих полов, всех возрастов, всех видов спорта и на разных спортивных уровнях, результаты показывают, что весь спектр спортсменов, от молодых выдающихся до спортсменов среднего и старшего возраста, получит пользу от выполнения разработанной программы тренировок по профилактике рецидивов растяжения связок голеностопного сустава. Включив спортсменов, не прошедших и прошедших лечение, мы охватили широкий спектр тяжести травм. Это говорит о том, что данная программа тренировок может быть реализована при лечении всех спортсменов. Кроме того, можно предположить, что

растяжения связок голеностопного сустава, не связанные со спортом, сравнимы с растяжениями в спорте, программа может принести пользу населению в целом» [91].

«Это повторяет и расширяет работу Кларка и его коллег и демонстрирует, что данная программа когнитивно-поведенческой профилактики может быть надежно и эффективно реализована в различных условиях врачами, не входящими в группу, изначально разрабатывавшую вмешательство. Величина эффекта согласовывалась с таковой в ранее опубликованных одноцентровых исследованиях по профилактике депрессии и была надежной в разных центрах в отношении как депрессивных расстройств, так и симптомов. В данном общем исследовании мы выбрали условия сравнения, имеющие отношение как к общественному здравоохранению, так и к обычному уходу. Выборка также включала преимущественно представителей рабочего и среднего классов с доступом к медицинскому страхованию. Учитывая доказательства того, что когнитивно-поведенческая терапия может быть более эффективной для подростков из семей с более высокими доходами, необходимо проверить эффекты этой профилактической программы на более разнообразных в экономическом и этническом отношении выборках [92]».

*Объяснение.* Внешняя валидность, также называемая обобщаемостью или применимостью, — это степень, с которой результаты исследования могут быть применимы в других обстоятельствах [93]. Внутренняя валидность (достоверность) — степень, в которой конструкция и проведение исследования исключают возможность смещения (ошибки); является предпосылкой для внешней достоверности, так как, когда результаты несовершенного исследования недостоверны, вопрос о его внешней валидности становится неактуальным. Не существует внешней валидности как таковой: этот термин имеет смысл только в отношении четко определенных условий, которые не были непосредственно изучены в ходе конкретного исследования. Могут ли быть применимы результаты данного исследования к данному больному или к группам больных определенного возраста, пола, с определенной стадией заболевания или с сопутствующими заболеваниями? Являются ли результаты данного исследования применимыми при использовании других препаратов той же фармакологической группы, других дозировок, схем и путей введения, а также сопутствующей терапии? Можно ли ожидать аналогичных результатов при использовании вмешательства на первичном, вторичном и третичном уровнях медицинской помощи? Как влияет вмешательство на другие клинические исходы, которые не были оценены в данном исследовании, и важна ли продолжительность наблюдения и лечения, особенно в отношении вреда? [94]

Внешняя валидность (достоверность) является предметом субъективной оценки и зависит от характеристик участников, включенных в исследование, места проведения исследования, применявшихся схем



лечения и оцениваемых клинических результатов [97, 98]. Поэтому крайне важно, чтобы в статье была представлена полная информация о критериях включения участников, клинической базе и месте проведения исследования (см. пункт 4b), о вмешательствах и схемах их применения (см. пункт 5), об определении клинических результатов (см. пункт 6), а также о начале и конце периодов включения и последующего наблюдения (см. пункт 14). Важно также сообщать о доле участников в контрольной группе, у которых развился тот или иной клинический исход (что позволяет оценить степень риска его возникновения в контрольной группе). Доля участников, которые отказываются входить в исследование, как указано на блок-схеме (см. пункт 13), имеет отношение к обобщению исследования, поскольку она может указывать на предпочтения или приемлемость вмешательства. Аналогичные соображения могут применяться к предпочтениям врачей [95, 96].

Некоторые из проблем важны, когда результаты исследования применяются к отдельному конкретному пациенту [99–101]. Эффективность лечения может быть разной у отдельных пациентов, участников одного или нескольких исследований, включенных в систематический обзор, однако такие различия, как правило, имеют скорее количественный, чем качественный характер.

Однако существуют важные исключения [101], терапия (особенно лекарственные препараты [102]), признанная полезной у узкого круга пациентов, как правило, имеет более широкое применение в реальной практике. Были предложены рамки для оценки внешней достоверности, включая качественные исследования, такие как интегральные «оценки процессов» [103] и контрольные списки [104]. При оценке соотношения пользы и риска определенного вмешательства у отдельного пациента или группы пациентов с характеристиками, отличающимися от характеристик участников исследования, полезно ориентироваться на рассчитанные авторами статьи показатели, учитывающие исходный риск и размер эффекта, как, например, число больных, которых необходимо лечить в течение определенного времени для получения еще одного благоприятного исхода, или число больных, которые должны получить лечение, чтобы развился еще один неблагоприятный исход [101, 105, 106]. Наконец, после получения ориентированных на пациента оценок потенциальной эффективности и безопасности от вмешательства врач должен учесть мнение и предпочтения пациента. Аналогичные соображения используются при оценке применимости результатов исследования в других условиях оказания медицинской помощи и при использовании других вмешательств.

**Пункт 22. Интерпретация в соответствии с результатами, сопоставление преимуществ и недостатков, рассмотрение других значимых факторов**

*Пример:* «Результаты исследований, опубликованных до 1990 года, показали, что профилактическая

иммунотерапия также снижает частоту внутрибольничных инфекций у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Тем не менее в эти исследования было включено небольшое количество пациентов, были использованы различные дизайны, препараты и их дозы, а также включались разнообразные группы популяции. В данном крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании повторное профилактическое внутривенное введение иммуноглобулина не сопровождалось статистически значимым снижением частоты внутрибольничных инфекций у недоношенных детей с массой тела от 501 до 1500 г при рождении» [107].

*Объяснение.* Читатели захотят узнать, как результаты настоящего исследования соотносятся с результатами других ранее опубликованных РКИ. Это может быть лучше всего достигнуто путем включения формального систематического обзора (метаанализа) в раздел «Результаты» или «Обсуждение» [108–110]. Такое обобщение доступно только при наличии опубликованных результатов предыдущих РКИ и часто практически невыполнимо. Систематический обзор помогает читателям оценить, аналогичны ли результаты РКИ других исследований по той же теме, а также дать ценную информацию о степени сходства между участниками разных исследований. В настоящее время такая информация в статьях о РКИ должным образом не рассматривается [107]. Методы Байеса могут быть использованы для статистического объединения результатов данных и предшествующих исследований [110].

Мы рекомендуем авторам обсуждать результаты РКИ, по крайней мере в рамках уже имеющихся доказательств. Это обсуждение должно быть систематическим и основываться на всестороннем поиске, а не ограничиваться цитированием исследований, подтверждающих результаты представляемого исследования [112].

### Другая информация

**Пункт 23. Регистрационный номер и название исследования в реестре**

*Пример:* «Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, номер NCT00244842» [113].

*Объяснение.* Последствия отсутствия публикации полных результатов исследований [114, 115], выборочной отчетности о результатах в ходе исследований и анализа каждого протокола, вместо анализа по назначенному лечению, были хорошо задокументированы [123, 124, 116]. Скрытая избыточная публикация клинических исследований также может вызвать проблемы, особенно для авторов систематических обзоров, когда результаты того же исследования, по видимому, случайно включены более чем один раз [117].

Чтобы свести к минимуму или избежать этих проблем, в течение последних 25 лет неоднократно осуществлялись призывы к регистрации клинических исследований в момент их начала для назначения уникальных идентификационных номеров исследований

и для записи другой базовой информации об исследовании, чтобы существенные детали были общедоступны [118–121]. Из-за возникших недавних серьезных проблем с хранением данных [122] были возобновлены попытки регистрации рандомизированных исследований. Действительно, Всемирная организация здравоохранения заявляет, что «регистрация всех интервенционных исследований является научной, этической и моральной ответственностью» ([www.who.int/ictpr/en](http://www.who.int/ictpr/en)). Регистрируя рандомизированное исследование, авторы обычно сообщают о минимальном наборе информации и получают уникальный регистрационный номер исследования.

В сентябре 2004 года Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE — International Committee of Medical Journal Editors) изменил свою политику, заявив, что они будут рассматривать исследования для публикации только в том случае, если они были зарегистрированы до регистрации первого участника [125]. Это привело к резкому увеличению числа зарегистрированных исследований [126]. Международный комитет редакторов медицинских журналов дает рекомендации по допустимым реестрам ([www.icmje.org/faq.pdf](http://www.icmje.org/faq.pdf); [http://www.icmje.org/faq\\_clinical.html](http://www.icmje.org/faq_clinical.html)).

В недавнем опросе 165 медицинских журналов с высоким показателем цитируемости статей (импакт-фактор), содержащих инструкции для авторов, 44 журнала конкретно заявили, что все недавние клинические исследования должны быть зарегистрированы в качестве требования к публикации в данном журнале [127].

Авторы должны указать название реестра и уникальный регистрационный номер исследования. Если авторы не зарегистрировали свое исследование, они должны четко указать это и назвать причину.

#### **Пункт 24. Информация о получении доступа к полному протоколу исследования, при наличии**

*Пример:* «Полную информацию о протоколе исследования можно найти в дополнительном приложении, доступном вместе с полным текстом этой статьи на сайте [www.nejm.org](http://www.nejm.org)» [128].

*Объяснение.* Протокол полного исследования (а не протокол конкретного этапа в рамках исследования) важен, потому что он заранее определяет методы рандомизированного исследования, такие как первичный исход (см. пункт 6a). Наличие протокола может помочь ограничить вероятность необъявленных изменений в методах исследования и выборочной отчетности о результатах (см. пункт 6b). Элементы, которые могут быть важны для включения в протокол рандомизированного исследования, описаны в других источниках [129].

Есть несколько вариантов, которые авторы могут рассмотреть, чтобы их протокол исследования был доступен заинтересованным читателям. Как описано в приведенном выше примере, журналы, сообщающие об основных результатах исследования, могут

разместить протокол исследования на своем веб-сайте. Доступ к результатам исследований и протоколу улучшается, когда журнал находится в открытом доступе. Некоторые журналы (например, *Trials*) публикуют протоколы исследований, и на такую публикацию можно ссылаться при сообщении об основных результатах исследования. Регистрация исследования (см. пункт 23) также обеспечит наличие многих подробностей протокола исследования, поскольку минимальные характеристики исследования, включенные в утвержденную базу данных регистрации исследования, включают несколько элементов протокола и результатов ([www.who.int/ictpr/en](http://www.who.int/ictpr/en)). Исследователи могут также иметь возможность размещать протокол своего исследования на веб-сайте через работодателя. Какой бы механизм ни использовался, мы рекомендуем всем исследователям сделать свой протокол легкодоступным для заинтересованных читателей.

#### **Пункт 25. Источники финансирования и другая поддержка (например, обеспечение лекарственными средствами), роль финансирующих организаций**

*Примеры:* «Грантовая поддержка была получена для проведения вмешательства от Plan International и для исследования от Wellcome Trust и Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). Спонсоры не участвовали в разработке исследования, сборе и анализе данных, решении о публикации или подготовке манускрипта (рукописи)» [130].

«Это исследование финансировалось GlaxoSmithKline Pharmaceuticals. GlaxoSmithKline участвовала в разработке и проведении исследования и обеспечивала материально-техническую поддержку во время исследования. Сотрудники спонсора работали с исследователями над подготовкой плана статистического анализа, но сам анализ проводился Университетом штата Юта. Манускрипт (рукопись) была подготовлена доктором Шадди и членами руководящего комитета. GlaxoSmithKline было разрешено просматривать манускрипт (рукопись) и предлагать изменения, но окончательное решение по содержанию оставалось исключительно за авторами» [131].

*Объяснение.* Авторы должны сообщать об источниках финансирования исследования, так как это важная информация для читателей, оценивающих исследование. Анализ показал, что исследования, спонсируемые фармацевтической промышленностью, с большей вероятностью дадут результаты в пользу продукта, произведенного компанией, спонсирующей исследование, чем исследования, финансируемые из других источников [132–135]. Систематический обзор 30 исследований по вопросам финансирования показал, что исследования, финансируемые фармацевтической промышленностью, имеют в четыре раза больше шансов на достижение результатов в пользу спонсора, чем исследования, финансируемые из других источников (отношение шансов 4,05, 95% доверительный интервал от 2,98 до 5,51) [132]. Большая

часть публикаций об исследованиях в настоящее время не сообщает об источниках финансирования. Степень занижения трудно определить количественно. Обзор 370 исследований лекарственных средств показал, что 29% не сообщили об источниках финансирования [136]. В другом обзоре рандомизированных исследований, проиндексированных PubMed, опубликованном в декабре 2000 года, источник финансирования был указан для 66% из 519 исследований [138].

Уровень участия спонсора и его влияние на дизайн, проведение, анализ и отчетность исследования варьируются. Поэтому важно, чтобы авторы подробно описывали роль спонсоров. Если спонсор не имел такого участия, авторы должны заявить об этом. Точно так же авторы должны сообщать о любых других источниках поддержки, таких как поставка и подготовка лекарственных препаратов или оборудования, или при анализе данных и написании рукописи [137].

### **Отчетность рандомизированных контролируемых исследований, в которых не было двухгруппового параллельного дизайна**

Основное внимание в рекомендациях CONSORT уделяется РКИ с параллельным дизайном и двумя группами лечения. Хотя большинство исследований построены именно таким образом, также существует значимое меньшинство: отличный дизайн имели 45% (233/519) РКИ, опубликованных в декабре 2000 года [138], и 39% (242/616) в декабре 2006 года [17].

Большая часть заявления CONSORT в равной степени применима ко всем дизайнам исследований, но есть несколько дополнительных вопросов, которые необходимо решить для каждого дизайна. Перед публикацией пересмотренного заявления CONSORT в 2001 году группа CONSORT решила разработать дополнения к основному заявлению, относящиеся к конкретным дизайнам исследований. Были опубликованы расширения, касающиеся отчетов о кластерных рандомизированных исследованиях [139] и исследованиях не меньшей эффективности и эквивалентности [140]. Нехватка ресурсов означает, что другие запланированные расширения не были завершены; они будут охватывать исследования со следующими дизайнами: параллельные с несколькими группами, факторные, перекрестные, внутриличностные.

Авторы, сообщающие об исследованиях с кластерным дизайном или с использованием схемы не меньшей эффективности или эквивалентности, должны ознакомиться с рекомендациями CONSORT в дополнение к рекомендациям, содержащимся в этом документе. Здесь мы делаем несколько промежуточных замечаний о других проектах. В каждом случае дизайн исследования должен быть четко изложен как в основном тексте, так и в аннотации статьи.

Многогрупповые (> 2 групп) исследования в параллельных группах требуют минимальной переработки стандартного руководства CONSORT. Блок-схему можно легко расширить. Основные отличия от исследований с двумя группами касаются уточнения того, как гипотезы исследования соотносятся

с несколькими группами, и последующих методов анализа и интерпретации данных. Для факторных исследований обычно необходимо учитывать возможность взаимодействия между вмешательствами. В дополнение к общему сравнению участников, получавших или не получавших каждое исследуемое вмешательство, исследователи должны также рассмотреть возможность сообщения результатов для каждой комбинации лечения [141].

В перекрестных исследованиях каждый участник получает два (или более) типа лечения в случайном порядке. Основные дополнительные проблемы, которые необходимо решить, связаны с парным характером данных, которые влияют на дизайн и анализ [142]. Аналогичные проблемы затрагивают сравнения внутри человека, в которых участники получают два лечения одновременно (часто на парные органы). Кроме того, из-за риска временных или системных эффектов переноса, соответственно, в обоих случаях выбор дизайна требует обоснования.

Группа CONSORT намерена опубликовать расширение к заявлению CONSORT для охвата всех указанных дизайнов. Дополнительно мы опубликуем обновления существующих руководств по кластерным рандомизированным исследованиям и исследованиям не меньшей эффективности и эквивалентности, чтобы учесть это крупное обновление общего руководства CONSORT.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Оценка медицинских вмешательств может вводить в заблуждение, если исследователи не обеспечивают объективность сравнений. Случайное распределение по группам исследования остается единственным методом, исключающим предвзятость отбора и сбивающие факторы. Нерандомизированные исследования, как правило, дают больший расчетный эффект лечения, чем рандомизированные [143, 144].

Однако предвзятость ставит под угрозу даже рандомизированные контролируемые исследования, если ученые проводят их ненадлежащим образом [145]. Недавний систематический обзор, объединивший результаты нескольких методологических исследований, показал, что исследования, в которых использовалось неадекватное или нечеткое сокрытие распределения, дали на 31% большую оценку эффекта, чем те, в которых использовалось адекватное сокрытие, а исследования, в которых не проводилось ослепление, дали на 25% большую оценку [149]. Как и следовало ожидать, между этими двумя показателями существует сильная связь.

Разработка и проведение РКИ требуют как методологических, так и клинических знаний, кропотливой работы [146] и высокой готовности к непредвиденным трудностям. Отчеты о РКИ должны быть написаны с таким же пристальным вниманием к снижению предвзятости. Читатели не должны строить догадки; используемые методы должны быть полными и прозрачными, чтобы читатели могли легко отличить



исследования с объективными результатами от сомнительных. Разумная наука включает в себя адекватную отчетность, а проведение этических испытаний опирается на фундамент разумной науки [147].

Мы надеемся, что данное обновление пояснительной статьи CONSORT поможет авторам в использовании версии CONSORT 2010 г. и в общих чертах объяснит важность адекватного освещения исследований. Положение CONSORT может помочь исследователям, разрабатывающим испытания в будущем [148], и может служить руководством для рецензентов и редакторов при оценке рукописей. Действительно, мы призываем рецензентов и редакторов использовать контрольный список CONSORT для оценки того, насколько полно авторы представили информацию по этим пунктам. Такая оценка, вероятно, повысит ясность и прозрачность публикуемых исследований. Поскольку CONSORT является развивающимся документом, он требует динамичного процесса постоянной оценки, доработки и при необходимости внесения изменений, именно поэтому мы подготовили данное обновление контрольного перечня и пояснительной статьи. По мере накопления новых данных и критических замечаний мы будем оценивать необходимость будущих обновлений.

Первая версия заявления CONSORT, выпущенная в 1996 году, по-видимому, привела к улучшению качества отчетности о РКИ в журналах, которые ее приняли [150–154]. Другие группы используют шаблон CONSORT для улучшения отчетности по другим видам исследований, таким как диагностические тесты [155] и обсервационные исследования [156].

Сайт CONSORT ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)) был создан с целью предоставления образовательных материалов и базы данных, содержащей материалы, относящиеся к представлению отчетов о РКИ. На сайте представлено множество примеров из реальных исследований, в том числе все примеры, включенные в данную статью. Мы будем продолжать пополнять базу данных хорошими и плохими примерами отчетности и приглашаем читателей вносить дополнительные предложения, связываясь с нами через сайт. Группа CONSORT будет продолжать изучать литературу с целью поиска соответствующих статей, в которых рассматриваются вопросы, связанные с представлением результатов РКИ, и мы приглашаем авторов таких статей сообщать нам о них. Эта информация будет доступна на регулярно обновляемом сайте CONSORT.

Официальную поддержку CONSORT выразили более 400 ведущих общих и специализированных журналов и редакционных групп по биомедицине, включая Международный комитет редакторов медицинских журналов, Всемирную ассоциацию редакторов медицинских журналов и Совет научных редакторов. Мы приглашаем другие журналы, заинтересованные в качественном освещении клинических исследований, поддержать заявление CONSORT и связаться с нами через наш сайт, чтобы сообщить о своей поддержке. Конечными бенефициарами этих

коллективных усилий должны стать люди, которые по тем или иным причинам нуждаются во вмешательстве со стороны медицинского сообщества.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
- [2] Grant AM, Wileman SM, Ramsay CR, Mowat NA, Krukowski ZH, Heading RC, et al. Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trial. *BMJ* 2008;337:a2664.
- [3] Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:1996-9.
- [4] Altman DG. Randomisation. *BMJ* 1991;302:1481-2.
- [5] Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. *N Engl J Med* 1979;301:1410-2.
- [6] May GS, DeMets DL, Friedman LM, Furberg C, Passamani E. The randomized clinical trial: bias in analysis. *Circulation* 1981;64:669-73.
- [7] Altman DG, Cuzick J, Peto J. More on zidovudine in asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1994;330:1758-9.
- [8] Meinert CL. Beyond CONSORT: need for improved reporting standards for clinical trials. *Consolidated Standards of Reporting Trials. JAMA* 1998;279:1487-9.
- [9] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-62.
- [10] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-91.
- [11] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
- [12] Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med* 1987;317:426-32.
- [13] van Loon AJ, Mantingh A, Serlier EK, Kroon G, Mooyaart EL, Huisjes HJ. Randomised controlled trial of magnetic-resonance pelvimetry in breech presentation at term. *Lancet* 1997;350:1799-804.
- [14] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
- [15] LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:516-26.
- [16] Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol* 1991;9:191-2.
- [17] Altman DG, de Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer* 1995;72:511-8.
- [18] Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005;2:e298.
- [19] Diggle L, Deeks J. Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:931-3.
- [20] Pocock S, White I. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999;353:943-4.
- [21] Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
- [22] Hughes MD, Pocock SJ. Stopping rules and estimation problems in clinical trials. *Stat Med* 1988;7:1231-42.



- [23] Kiri A, Tonascia S, Meinert CL. Treatment effects monitoring committees and early stopping in large clinical trials. *Clin Trials* 2004;1: 40-7.
- [24] Psaty BM, Rennie D. Stopping medical research to save money: a broken pact with researchers and patients. *JAMA* 2003;289: 2128-31.
- [25] Altman DG, Dore CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990;335:149-53.
- [26] Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines*. 2nd ed. BMJ Books; 2000. p. 171-90.
- [27] Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. ACP 1997.
- [28] Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994;272:125-8.
- [29] Senn S. Base logic: tests of baseline balance in randomized clinical trials. *Clin Res Regulatory Affairs* 1995;12:171-82.
- [30] Altman DG. Comparability of randomised groups. *Statistician* 1985;34:125-36.
- [31] Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
- [32] Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:853-61.
- [33] Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-46.
- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319: 670-4.
- [34] Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319: 670-4.
- [35] Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, Macdonald M. Joint study of extra-cranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970;211:1993-2005.
- [36] Lee YJ, Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Analysis of clinical trials by treatment actually received: is it really an option? *Stat Med* 1991;10:1595-605.
- [37] Lewis JA, Machin D. Intention to treat who should use ITT? *Br J Cancer* 1993;68:647-50.
- [38] Lachin JL. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 2000;21:526.
- [39] Sheiner LB, Rubin DB. Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:6-15.
- [40] Nagelkerke N, Fidler V, Bernsen R, Borgdorff M. Estimating treatment effects in randomized clinical trials in the presence of noncompliance. *Stat Med* 2000;19:1849-64.
- [41] Melander H, Hlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
- [42] Gravel J, Opatrný L, Shapiro S. The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: are authors saying what they do and doing what they say? *Clin Trials* 2007;4:350-6.
- [43] Kruse RL, Alper BS, Reust C, Stevermer JJ, Shannon S, Williams RH. Intention-to-treat analysis: who is in? Who is out? *J Fam Pract* 2002;51:969-71.
- [44] Herman A, Botser IB, Tenenbaum S, Chechick A. Intention-to-treat analysis and accounting for missing data in orthopaedic randomized clinical trials. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2137-43.
- [45] Schulz KF, Grimes DA, Altman DG, Hayes RJ. Blinding and exclusions after allocation in randomised controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology. *BMJ* 1996;312:742-4.
- [46] Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA, de Irala-Estevez J. Intention to treat analysis is related to methodological quality. *BMJ* 2000;320:1007-8.
- [47] Altman DG. Missing outcomes in randomised trials: addressing the dilemma. *Open Med* 2009;3:e21-3.
- [48] Wood AM, White IR, Thompson SG. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clin Trials* 2004;1: 368-76.
- [49] Streiner DL. Missing data and the trouble with LOCF. *Evid Based Ment Health* 2008;11:3-5.
- [50] Altman DG. Confidence intervals in practice. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence*. 2nd ed. BMJ Books; 2000. p. 6-14.
- [51] Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. ACP 1997.
- [52] Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. ACP 1997.
- [53] Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47.
- [54] Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *BMJ* 1986;292:746-50.
- [55] Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Ann Intern Med* 1988;108:266-73.
- [56] Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- [57] Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE* 2008;3:e3081.
- [58] Bland JM. Quoting intermediate analyses can only mislead. *BMJ* 1997;314:1907-8.
- [59] Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
- [60] Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;319: 1492-5.
- [61] Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
- [62] van Linschoten R, van Middelkoop M, Berger MY, Heintjes EM, Verhaar JA, Willemsen SP, et al. Supervised exercise therapy versus usual care for patellofemoral pain syndrome: an open label randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4074.
- [63] The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant — the judgment of OSIRIS (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency — the role of surfactant). *Lancet* 1992;340:1363-9.
- [64] Sorensen L, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS, Nexoe J, Nielsen JB. Laypersons' understanding of relative risk reductions: randomised cross-sectional study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2008;8:31.
- [65] Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994;343:1209-11.
- [66] Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916-21.
- [67] Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
- [68] Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science* 1977;198:679-84.

- [69] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93-8.
- [70] Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;355:1064-9.
- [71] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78-84.
- [72] Altman DG. Adjustment for covariate imbalance. In: Armitage P, Colton T, editors. *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley; 1998. p. 1000-5.
- [73] Hahn S, Williamson PR, Hutton JL, Garner P, Flynn EV. Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. *Stat Med* 2000;19:3325-36.
- [74] Bhandari M, Devereaux PJ, Li P, Mah D, Lim K, Schunemann HJ, et al. Misuse of baseline comparison tests and subgroup analyses in surgical trials. *Clin Orthop Relat Res* 2006;447:247-51.
- [75] Chan AW, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ* 2008;337:a2299.
- [76] Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-8.
- [77] Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet* 2000;356:961-7.
- [78] Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.
- [79] Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-37.
- [80] Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3933-8.
- [81] Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:1756-61.
- [82] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
- [83] Horton R. The rhetoric of research. *BMJ* 1995;310:985-7.
- [84] Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-8.
- [85] *Annals of Internal Medicine*. Information for authors. Available at [www.annals.org](http://www.annals.org) (accessed 15 Jan 2008).
- [86] Docherty M, Smith R. The case for structuring the discussion of scientific papers. *BMJ* 1999;318:1224-5.
- [87] Purcell GP, Donovan SL, Davidoff F. Changes to manuscripts during the editorial process: characterizing the evolution of a clinical paper. *JAMA* 1998;280:227-8.
- [88] Ioannidis JP. Limitations are not properly acknowledged in the scientific literature. *J Clin Epidemiol* 2007;60:324-9.
- [89] Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;351:321-5.
- [90] Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
- [91] Hupperets MD, Verhagen EA, van Mechelen W. Effect of unsupervised home based proprioceptive training on recurrences of ankle sprain: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339. b2684.
- [92] Garber J, Clarke GN, Weersing VR, Beardslee WR, Brent DA, Gladstone TR, et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2215-24.
- [93] Campbell D. Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychol Bull* 1957;54:297-312.
- [94] Rothwell PM. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials. *PLoS Clin Trials* 2006;1:e9.
- [95] King M, Nazareth I, Lampe F, Bower P, Chandler M, Morou M, et al. Conceptual framework and systematic review of the effects of participants' and professionals' preferences in randomised controlled trials. *Health Technol Assess* 2005;9:1-iv.
- [96] Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;356:635-8.
- [97] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.
- [98] Juni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. BMJ Books; 2001.
- [99] Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA* 1998;279:545-9.
- [100] Smith GD, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994;308:72-4.
- [101] McAlister FA. Applying the results of systematic reviews at the bedside. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. BMJ Books; 2001.
- [102] Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, Davey P, Bachmann M, Egger M, et al. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-x,1.
- [103] Bonell C, Oakley A, Hargreaves J, Strange V, Rees R. Assessment of generalisability in trials of health interventions: suggested framework and systematic review. *BMJ* 2006;333:346-9.
- [104] Bornhoft G, Moxion-Bergemann S, Wolf U, Kienle GS, Michalsen A, Vollmar HC, et al. Checklist for the qualitative evaluation of clinical studies with particular focus on external validity and model validity. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:56.
- [105] Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.
- [106] Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
- [107] Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994;330:1107-15.
- [108] Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
- [109] Gotzsche PC, Gjørup I, Bonnen H, Brahe NE, Becker U, Burcharth F. Somatostatin v placebo in bleeding oesophageal varices: randomised trial and meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1495-8.
- [110] Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med* 2007;100:187-90.
- [111] Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med* 1999;130:995-1004.
- [112] Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *BMJ* 1987;295:654-6.
- [113] Papp K, Bissonnette R, Rosoph L, Wasel N, Lynde CW, Searles G, et al. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371:1337-42.
- [114] Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Educ Prev* 1997;9:15-21.
- [115] Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. Publication and related biases. *Health Technol Assess* 2000;4:1-115.
- [116] Williamson PR, Gamble C. Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Med* 2005;24:1547-61.

- [117] Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997;315:635-40.
- [118] Times RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
- [119] Chalmers I. From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medico-industrial complex. *J R Soc Med* 2006;99:337-41.
- [120] Tonks A. A clinical trials register for Europe. *BMJ* 2002;325:1314-5.
- [121] Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290: 516-23.
- [122] Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- [123] Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- [124] Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by the *Lancet*. *Lancet* 2008;372:201.
- [125] De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2005;365:1827-9.
- [126] Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA* 2007;297:2112-20.
- [127] Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Endorsement of the CONSORT Statement by high impact factor medical journals: a survey of journal editors and journal 'instructions to authors'. *Trials* 2008;9:20.
- [128] Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
- [129] Chan AW, Tetzlaff J, Altman D, Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Krleza-Jeric K, et al. The SPIRIT initiative: defining standard protocol items for randomised trials. Oral presentation at the 16th Cochrane Colloquium: Evidence in the era of globalisation; 2008 Oct 3-7; Freiburg, Germany [abstract]. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen* 2008;102:27.
- [130] Gregson S, Adamson S, Papaya S, Mundondo J, Nyamukapa CA, Mason PR, et al. Impact and process evaluation of integrated community and clinic-based HIV-1 control: a cluster-randomised trial in eastern Zimbabwe. *PLoS Med* 2007;4:e102.
- [131] Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1171-9.
- [132] Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- [133] Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002;325:249.
- [134] Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 2007;4: e184.
- [135] Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials* 2008;29:109-13.
- [136] Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-8.
- [137] Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299: 1800-12.
- [138] Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
- [139] Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004;328:702-8.
- [140] Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295:1152-60.
- [141] McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials: a systematic review. *JAMA* 2003;289: 2545-53.
- [142] Senn S. Crossover trials in clinical research. 2nd ed. Wiley; 2002.
- [143] Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7. iii-173.
- [144] Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;. MR000012.
- [145] Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet* 2001;357:373-80.
- [146] Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1996;348:596-8.
- [147] Murray GD. Promoting good research practice. *Stat Methods Med Res* 2000;9:17-24.
- [148] Narahari SR, Ryan TJ, Aggithaya MG, Bose KS, Prasanna KS. Evidence-based approaches for the Ayurvedic traditional herbal formulations: toward an Ayurvedic CONSORT model. *J Altern Complement Med* 2008;14:769-76.
- [149] Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008;336:601-5.
- [150] Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust* 2006;185:263-7.
- [151] Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:1996e9.
- [152] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-62.
- [153] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-91.
- [154] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
- [155] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003;138:40-4.
- [156] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007;147: 573-7.
- [157] Molnar FJ, Hutton B, Fergusson D. Does analysis using «last observation carried forward» introduce bias in dementia research? *CMAJ* 2008;179:751-3.
- [158] Ware JH. Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss. *N Engl J Med* 2003;348:2136-7.
- [159] Abraha I, Montedori A, Romagnoli C. Modified intention to treat: frequency, definition and implication for clinical trials [abstract]. Sao Paulo, Brazil: XV Cochrane Colloquium; 2007:86-7.



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Васильева Елизавета Александровна**, клинический психолог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Долгопрудненской центральной городской больницы.

**Vasileva Elizaveta A.**, clinical psychologist, Neurology Department of Dolgoprudny Central City Hospital.

E-mail: Elizavetavasileva87@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0007-1805-0638

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО.

**Gilyarevsky Sergey R.**, MD, PhD, professor, senior researcher, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of RMACPE.

ORCID ID: 0000-0002-8505-1848

eLibrary: SPIN 1683-2709

Research ID: AAN-4179-2021

**Гришина Мария Сергеевна**, ординатор ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Grishina Mariya S.**, resident, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: mariyawexx@yandex.ru

Телефон: +7(951)880-11-89

ORCID ID: 0000-0002-9563-1731

**Ерусланова Ксения Алексеевна**, канд. мед. наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Eruslanova Ksenia A.**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: Eruslanova\_KA@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0003-0048-268X

**Исаев Руслан Ибрагимович**, мл. науч. сотр. лаборатории нейрогерииатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Isaev Ruslan I.**, MD, junior researcher, Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: isaev-doc@mail.ru

Телефон: +7(985)852-44-37

ORCID ID: 0000-0002-5702-0630

**Мараховская Елизавета Андреевна**, студентка 5-го курса Института мировой медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Marakhovskaya Yelyzaveta A.** 5th year student, Institute of World Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: lizamarahovskay35@gmail.com

Телефон: +7(985)343-13-26

ORCID ID: 0000-0001-7413-646X

**Мачехина Любовь Викторовна**, канд. мед. наук, заведующая лабораторией биомаркеров старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Machekhina Lubov V.**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: mlv66@list.ru

eLibrary SPIN: 6453-5835

ORCID ID: 0000-0002-2028-3939

**Мешков Алексей Дмитриевич**, канд. мед. наук, врач-ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Meshkov Alexey D.**, MD, PhD, senior researcher, Laboratory of diseases of the musculoskeletal system, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

E-mail: alexeymeshkov@mail.ru

Телефон: +7(916)174-42-04

ORCID ID: 0000-0002-5187-0108

**Мхитарян Элен Араиковна**, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией нейрогерииатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Mkhitaryan Elen A.**, MD, PhD, Associate professor, Age-Related Diseases Department. Head of the Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: melen99@mail.ru

Телефон: +7(916)653-36-78

ORCID ID: 0000-0003-2597-981X



**Пыхтина Валентина Сергеевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Pykhtina Valentina S.**, MD, PhD, researcher, the Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: pyhtina\_vs@rgnkc.ru

eLibrary SPIN: 1467-1025

ORCID ID: 0000-0003-0622-1886

**Стражеско Ирина Дмитриевна**, д-р мед. наук, заместитель директора по трансляционной медицине ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр; ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Strazhesko Irina D.**, MD, PhD, professor, Deputy Director for Translational Medicine, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. Leading researcher at the Department of Age-related diseases, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

E-mail: istrazhesko@gmail.com

Телефон: +7(903)520-41-54

ORCID ID: 0000-0002-3657-0676

**Ткачева Ольга Николаевна**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Tkacheva Olga N.**, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-64-67

ORCID ID: 0000-0002-4193-688X

**Эсенбекова Эльнура Эсенбековна**, врач-гериатр, терапевт ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Esenbekova Elnura E.**, MD, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: esenbekova1994@inbox.ru

Телефон: +7(977)498-09-30

ORCID ID: 0000-0003-4227-2082

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

**Внимание! При несоответствии рукописи стать нижеприведенным правилам рукопись не будет принята в редакцию и будет отправлена авторам на доработку!**

## 1. РУКОПИСЬ И ОБЩИЕ ПРАВИЛА ЕЕ ОФОРМЛЕНИЯ

Направляется в редакцию в электронном варианте через онлайн-форму (<https://www.geriatr-news.com>). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**1.1. Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), включая таблицы и список литературы, не должен превышать:

- обзоры — до 4500 слов, до 35 ссылок;
- оригинальные — до 3500 слов, до 10 ссылок.

Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 4000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов.

**1.2. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 14 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

**1.3. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

## 2. ШАБЛОН СТРУКТУРЫ РУКОПИСИ

### 2.1. Русскоязычная аннотация

*Название статьи.*

*Авторы* (e.g. Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

*Учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны и адрес местонахождения организации. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

*Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию ра-

боты. Объем текста резюме должен быть в пределах 100–300 слов. Для обзорных статей и клинических случаев допустима неструктурированная аннотация. Объем аннотации остается не более 300 слов.

*Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке и быть разделены точкой с запятой (;).

### 2.2. Англоязычная аннотация

*Title.* Англоязычное название должно быть верным с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

*Authors.* ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в статьях, ранее опубликованных в зарубежных журналах. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

*Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

*Abstract.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть верной с точки зрения английского языка.

*Keywords.* Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH). <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

### 2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках)

Должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

### 2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

*Информация о конфликте интересов.* Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес

к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

**Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

**Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами. Информация о вкладе каждого автора и лиц, указанных в разделе «Благодарности» (анализ полученных данных, написание текста, проверка окончательного варианта статьи и так далее).

## 2.5. Список литературы

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае если у публикации более 4 авторов, после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...» или «...», et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице.

**Англоязычные источники** следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>)

Пример оформления:

Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol*

*Metab.* 2015;100(8):2849-2852. doi: 10.1210/jc.2015-1884.

**Русскоязычные источники** необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008;

После указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Пример оформления:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2011. — №1 — С.23-31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planirovanie beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации — так же, как и транслитерацию, в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru.

Пример оформления:

Дудинская Е.Н. и др. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — № 4. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Machekhina L.V., Ostapenko V.S., Brailova N.V. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):80-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet10052>

## 2.6. Контактная информация

Последовательно указываются все авторы рукописи: ФИО (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Для каждого автора необходимо также указать ORCID и e-library SPIN. Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный email. Адреса и телефоны, а также email других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

## 3. ВИЗУАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СТАТЬИ

### 3.1. Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представлен-

ную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

### 3.2. Рисунки

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

### 3.3. Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации

Данный вид иллюстраций необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Илья Ильич Мечников).

### 4. СОКРАЩЕНИЯ

Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т.п.

### 5. СООТВЕТСТВИЕ НОРМАМ ЭТИКИ

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

### 6. СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf или \*.jpg).

В число обязательных документов входит *сопроводительное письмо*, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащих подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно:

- быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя;
- содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи ВСЕХ АВТОРОВ рукописи);
- *быть заверено у руководителя подразделения и учреждения (не обязательно, на усмотрение учреждения).*

Статьи можно загрузить в личном кабинете на сайте журнала <https://www.geronauka.com>.