

**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 3559  
Подписано в печать 29.03.2024

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024

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 № 3559 dated 29.03.2024

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024

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 нейрогеронтологии 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

Слово редактора .....	5
-----------------------	---

## Оригинальные исследования

Жить дольше 100 лет: факторы, ассоциированные с выживаемостью 100-летних, в московском исследовании «100-летний гражданин» .....	6
<i>(Ерусланова К.А., Шарашкина Н.В., Мачехина Л.В., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.)</i>	

## Обзоры

Связь артериальной гипертензии и ожирения с основными гериатрическими синдромами .....	13
<i>(Коняева Е.С., Стражеско И.Д.)</i>	

## Разное

Экономическая эффективность калькулятора биологического возраста .....	22
<i>(Арбатский М.С., Баландин Д.Е., Мельницкая А.А.)</i>	
Методы исследования и составление статей. Consort 2010 – объяснение и уточнение: обновленные рекомендации по составлению статьи о рандомизированных клинических исследованиях с параллельными группами .....	30
<i>(Перевод подготовлен: Эсенбекова Э.Э., Гришина М.С., Ерусланова К.А.)</i>	

---

# TABLE OF CONTENT

Editor's letter .....	5
-----------------------	---

## Original Studies

To Live More Than 100 Years: Factors That Are Associated with The Survival of Centenarians. A Model for Healthy Aging: Moscow Centenarians. ....	6
<i>(Eruslanova K.A., Sharashkina N. V., Machekhina L.V., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.)</i>	

## Reviews

How Arterial Hypertension and Obesity Contribute to Geriatric Syndromes .....	13
<i>(Konjaeva E.S. *, Strazhesko I.D.)</i>	

## Miscellaneous

Cost-Effectiveness of The Biological Age Calculator .....	22
<i>(Arbatskiy M.S., Balandin D.E., Melnitskaia A.A.)</i>	
Research methods & reporting. Consort 2010 – Explanation and Elaboration: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. ....	30
<i>(Translation prepared by: Esenbekova E.E., Grishina M.S., Eruslanova K.A.)</i>	

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Вы держите в руках первый в этом году номер журнала «Проблемы геронауки», в котором собраны научные труды, посвященные различным аспектам старения.

Продолжительность жизни во всем мире неуклонно растет. Растет и число людей в возрасте старше 90 и 100 лет — так называемых долгожителей и супердолгожителей. Во всем мире активно проводятся исследования особенностей организма долгожителей с целью детального понимания процессов старения и биологических механизмов, позволяющих достичь такого возраста.

В этой связи в качестве главной темы номера выбрано оригинальное исследование Еруслановой К.А. и соавт. «Жить дольше 100 лет: факторы, ассоциированные с выживаемостью 100-летних, в московском исследовании «100-летний гражданин». В работе представлены результаты проспективного когортного исследования долгожителей (95 лет и старше), целью которого была оценка прогностических факторов риска смертности.

Обзор Коняевой Е.С. и д.м.н. Стражеско И.Д. по теме «Связь артериальной гипертензии и ожирения с основными гериатрическими синдромами» посвящен взаимосвязи между наличием артериальной гипертензии и ожирения с развитием таких распространенных гериатрических синдромов, как старческая астения и саркопения. Кроме того, в статье рассмотрены вопросы связи артериальной гипертензии и ожирения с когнитивными нарушениями.

*Приглашаем ученых и врачей принять активное участие в развитии журнала и прислать в редакцию на рассмотрение рукописи по самым актуальным вопросам, связанным с тематикой нашего издания.*

С уважением,  
**Ткачева О.Н.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный редактор

---

## DEAR COLLEAGUES!

You are holding in your hands the inaugural issue of this year's journal 'Problems of Geoscience'. The journal contains scientific articles on various aspects of aging.

Life expectancy has been steadily increasing worldwide. The number of people aged 90 and older, known as pre-centenarians and centenarians, is also growing. Studies on the physical characteristics of people aged 90 years and over have been actively conducted worldwide in order to better understand the aging process and the biological mechanisms that allow individuals to reach such advanced ages.

In this regard, the original research conducted by Eruslanova K.A. et al. has been selected as the main focus of this issue. The article 'To live more than 100 years: factors that are associated with the survival of centenarians. A model for Healthy Aging: Moscow centenarians', presents the results of a longitudinal cohort study conducted on individuals aged 95 and

older, aimed at assessing prognostic risk factors for mortality.

The literature review by E. Konyaeva and I. Strazhesko titled 'Arterial Hypertension, Obesity and Relationship with Geriatric Syndromes', explores the connection between hypertension, obesity, and the development of common geriatric syndromes such as frailty and sarcopenia. Additionally, the paper discusses the association between hypertension, obesity and cognitive impairment.

*We encourage scientists and medical professionals to actively contribute to the journal's growth by submitting manuscripts on relevant topics to the editorial team for review.*

Sincerely,  
**Olga Tkacheva**, MD, PhD, professor, corresponding member of RAS, Editor-in-Chief

# ЖИТЬ ДОЛЬШЕ 100 ЛЕТ: ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ 100-ЛЕТНИХ, В МОСКОВСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ «100-ЛЕТНИЙ ГРАЖДАНИН»

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-6-12

УДК: 616.1

Ерусланова К.А.\*, Шарашкина Н.В., Мачехина Л.В., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.

*\*Автор, ответственный за переписку*

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

## Резюме

**Цель.** Оценить показатели выживаемости среди сверхдолгожителей (95 лет и старше) в течение 36 месяцев и оценить прогностические факторы риска смертности.

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование были включены 82 долгожителя. При первом посещении оценивался социально-демографический, функциональный, эмоциональный и когнитивный статус. Во время следующего визита были проведены инструментальные и лабораторные исследования, включая эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонной и бедренной артерий, а также измерения жесткости артерий (скорость пульсовой волны и индекс аугментации). Через 36 месяцев результаты исследования умерших пациентов сравнивали с выжившими.

**Результаты.** За время наблюдения 44 (63,8%) долгожителя умерли. Независимыми факторами риска смертности были анемия, низкий уровень функционального и когнитивного статуса. Структурно-функциональные изменения сердца (фракция выброса менее 60% и конечный диастолический размер правого желудочка выше 2,7 см) независимо связаны с неблагоприятным прогнозом. Сохранение автономности и нормальный статус питания связаны с хорошим прогнозом.

**Вывод.** У лиц 95 лет и старше наибольшее негативное влияние на прогноз оказывает низкий функциональный, когнитивный и нутритивный статус.

**Ключевые слова:** сверхдолгожители; гериатрия; выживаемость; комплексная гериатрическая оценка; анемия; фракция выброса.

**Для цитирования:** Ерусланова К.А., Шарашкина Н.В., Мачехина Л.В., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Жить дольше 100 лет: факторы, ассоциированные с выживаемостью 100-летних, в московском исследовании «100-летний гражданин». *Проблемы геронауки*. 2024; 1(5): 6–12. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-6-12



## TO LIVE MORE THAN 100 YEARS: FACTORS THAT ARE ASSOCIATED WITH THE SURVIVAL OF CENTENARIANS. A MODEL FOR HEALTHY AGING: MOSCOW CENTENARIANS

Eruslanova K.A.\*, Sharashkina N.V., Machekhina L.V., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.

\*Corresponding author

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

### Abstract

**Aim.** To evaluate the survival rates of subjects aged 95 and over after a follow-up period of 36-months and estimate predictive factors for mortality risk.

**Materials and methods.** 82 centenarians were included in a prospective cohort study. At the first visit, social-demographic, functional, emotional, and cognitive status were evaluated. During the next visit, instrumental and laboratory tests were done, including echo-cardiograph, ultra-sound of the carotid and femoral arteries, and measurements of the arterial stiffness (pulse wave velocity and index augmentation). After the 36 months, the patients who died were compared with the rest.

**Results.** 44 deaths (63,8%) were recorded during the follow-up period. The independent risk factors for mortality were anemia, low level of functional and cognitive status. The heart's structural and functional changes (ejection fraction below 60% and end-diastolic size of the right ventricular above 2,7 cm) were independently associated with long-term mortality. Besides, independence and functional nutritional status are associated with a good prognosis.

**Conclusion.** In the older old group (95 years and above), low functional, cognitive, and nutritional status are associated with poor prognosis.

**Keywords:** centenarians; geriatrics medicine; survival rate; complex geriatric assessment; anemia; ejection fraction.

**For citation:** Eruslanova K.A., Sharashkina N. V., Machekhina L.V., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. To live more than 100 years: factors that are associated with the survival of centenarians. A model for Healthy Aging: Moscow centenarians. *Problems of Geroscience*. 2024; 1(5): 6–12. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-6-12

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ИА — индекс аугментации  
ИМТ — индекс массы тела  
КДР ПЖ — конечный диастолический объем правого желудочка  
КГО — комплексная гериатрическая оценка  
СРПВ — скорость распространения пульсовой волны  
УЗДГ — ультразвуковое исследование с доплерографией

ОШ — отношение шансов  
Эхо-КГ — эхокардиография  
ФВ — фракция выброса  
ГЕНА — Genetics of Healthy Aging (итальянский регистр долгожителей)

### ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни во всем мире и в России неуклонно растет. Так, согласно данным ВОЗ, в мире в 2019 году продолжительность жизни составила 73,4 года, а в России этот показатель достиг

73,2 года [1, 2]. Неуклонно растет число людей, переживших рубеж в 90 и 100 лет. По данным расчетов, не меньше половины людей, родившихся в 2000–2010 годах, смогут отметить свой столетний юбилей. Во всем мире проводятся исследования долгожителей с целью изучения процессов старения и в особенности изучения протективных механизмов, позволяющих достичь этого возраста. Однако не меньший интерес представляет получение информации, необходимой в клинической практике для ведения пациентов этой возрастной группы. Исследования последних лет продемонстрировали, что сверхдолгожители — это «хрупкая» группа пожилых людей с широкой распространенностью синдрома старческой астении и отдельных гериатрических синдромов [3, 4].

За последние два десятилетия в международной литературе появилась серия работ, посвященных определению предикторов смерти среди долгожителей (лиц старше 80–90 лет) и сверхдолгожителей (старше 100 лет) [4, 5, 6]. Работы продемонстрировали, что классические факторы риска, например сердечно-сосудистые, утрачивают свою ведущую роль, определяющую прогноз, а на первый план выходят такие гериатрические синдромы, как утрата автономности, мальнутриция [4, 5]. Кроме того, описано, что привычные факторы риска в этом возрасте могут быть протективными: избыточная масса тела, повышение уровня липидов [6].

В России ранее не проводились исследования с целью определения факторов риска, влияющих на прогноз у лиц 90 лет и старше. С целью определения предикторов трехлетней смерти был проведен анализ результатов исследования «Столетний гражданин города Москвы».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное на территории Москвы, были включены 82 жителя города в возрасте от 95 лет, проживающие независимо или с родственниками и получающие помощь в социальных центрах. Пожилым людям или, в случае недееспособности, их официальным опекунам через социальных работников, оказывающих уход за пациентами, предлагалось участие в исследовании. Критерием включения было наличие подписанного согласия на участие в исследовании, предоставленного самим участником, его родственником или его официальным определенным по суду представителем. Критерием невключения не было, кроме отказа от участия в исследовании.

Через 36 месяцев были собраны данные о 69 участниках исследования через службы социальной защиты. Информация содержала данные о том, состоят ли долгожители на учете в социальной службе, если нет, то по какой причине (перевод в дом престарелых, отказ родственников от социальной помощи или смерть подопечного с указанием даты). С живыми участниками или их опекунами связывались по телефону, при согласии проводился повторный визит. Информацию о 13 участниках получить не удалось.

Осмотр участников проводился на дому в присутствии социального работника и/или родственника

пациента. В случаях выраженных когнитивных нарушений или моторной афазии часть опросников заполнялась со слов родственников, опекунов или лиц, оказывающих уход. Исследование проходило в два этапа: на первом этапе собирался социально-демографический, медицинский и лекарственный анамнез, на втором этапе проводились инструментальные исследования (ЭхоКГ, УЗДГ магистральных артерий, определение сосудистой жесткости) и забор крови.

Для оценки социально-демографических, физических, функциональных и психоэмоциональных аспектов проводилась комплексная гериатрическая оценка [7, 8, 9]. Использовались следующие опросники: шкала «Возраст не помеха» [10], индекс повседневной базовой активности Бартел [11, 12], индекс инструментальной активности [13], Монреальская шкала оценки когнитивных функций [14], гериатрическая шкала депрессии [15], краткий опросник для оценки питания [16].

Проводились антропометрические измерения: вес, рост и объем плеча, с расчетом ИМТ по формуле масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>). ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> классифицировался как недостаточность питания, от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> — нормальная масса тела, от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> — избыточная масса тела, 30 и более кг/м<sup>2</sup> — ожирение [17].

Лабораторные исследования (общий анализ крови и биохимический анализ крови) проводили на оборудовании Cobas E411 Roche и Beckman Coulter по стандартным протоколам производителя. УЗИ сердца и сосудов выполнялось на аппарате Samsung Medison U6, с использованием рекомендаций по количественной оценке структуры и функции камер сердца Российского общества кардиологов (2012) [18].

Анализ данных и статистическая обработка результатов исследования проводились с применением пакета для статобработки SPSS версии 23.0 (SPSS, США). Данные (количественные переменные) представлены в виде медианы (процентили 25, 75), а также как  $m \pm SD$ . Качественные переменные представлены в виде %. Для межгруппового сравнения применяли критерий Уилкоксона–Манна–Уитни для количественных переменных, а для качественных переменных — тест Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки связи между параметрами применялся однофакторный регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и доверительным интервалом, равным 95%. Многофакторный анализ не проводился. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 82 человека в возрасте от 95 лет и старше, через 3 года информация о статусе жизни была получена о 69 участниках исследования; средний возраст был  $98 \pm 1,9$  года; 61 (88,4%) женщина. 30 (43,5%) человек проживали одни, 12 (17,4%) с семьей и 27 (39,1%) с сиделкой. Пять и более баллов по шкале «Возраст



не помеха» набрали 24 (34,7%) участника. По результатам комплексной гериатрической оценки у 12 (17,3%) и 8 (11,6%) была диагностирована выраженная и полная зависимость соответственно. Снижение инструментальной зависимости было выявлено у 68 (98,5%), депрессия — у 45 из 64 (70,3%), когнитивные нарушения — у 31 из 33 (93,9%), при этом менее 14 баллов было у 14 (42,2%) человек. Риск мальнотриции и сама мальнотриция отмечались у 40 (58%) и 8 (11,5%) участников соответственно.

У 48 (69,5%) участников было от 1 до 5 заболеваний и у 21 (30,5%) — более 5 заболеваний. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия ( $n = 55$ , 79,7%), катаракта ( $n = 49$ , 71,1%) и остеоартроз ( $n = 36$ , 52,2%). В среднем каждый пациент принимал  $4 \pm 2$  препарата, при этом 5 и более лекарственных средств принимали 30 (43,5%) человек.

Через 36 месяцев 44 (63,8%) участника исследования умерли, 25 (36,2%) были живы. Сравнение результатов комплексной гериатрической оценки показало, что инструментальная активность и статус питания были достоверно хуже у умерших ( $p < 0,05$ ). Результаты Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений не различались статистически, однако деменция у умерших пациентов встречалась чаще ( $p < 0,05$ ). Частота сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития была сопоставима в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Среди хронических неинфекционных заболеваний у выживших реже встречалась анемия, а из гериатрических синдромов — нарушение жевания.

Ультразвуковое исследование магистральных артерий было выполнено 58 участникам, из которых 23 (39,7%) выжили, а 35 (60,3%) умерли. Количество атеросклеротических бляшек, максимальный процент сужения и толщина комплекса интима-медиа были сопоставимы в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Жесткость сосудистой стенки была определена у 57 участников: 20 (35,1%) выжили, 37 (64,9%) умерли. Значимой разницы в скорости распространения пульсовой волны не выявлено, однако индекс аугментации был значимо ниже у выживших ( $20,7 \pm 22,9$  и  $33,6 \pm 23,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Ультразвуковое исследование сердца было выполнено 45 участникам, из которых 16 (35,6%) были живы через 36 месяцев наблюдения, а 29 (64,4%) умерли. Среди умерших фракция выброса левого желудочка была ниже ( $59,93 \pm 7,91$  против  $64,8 \pm 3,69$  у выживших,  $p < 0,05$ ). Конечный диастолический размер правого предсердия был больше у умерших в среднем на 0,3 см ( $p < 0,05$ ). Остальные параметры не различались в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Общий и биохимический анализ крови был выполнен у 57 участников, из которых 20 (35,1%) были живы через 36 месяцев, а 37 (64,9%) умерли. У умерших уровень альбумина, ионизированного кальция и фолиевой кислоты был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), а уровень АСТ выше, хотя и в пределах референсных значений. Остальные показатели общего и биохимического анализа крови, включая липидный обмен, были примерно одинаковы в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Однофакторный регрессионный анализ выявил, что снижение уровня IADL менее 12 (ОШ 5,75), MMSE менее 24 (ОШ 3,71) и MOCA менее 14 (ОШ 1,6) являются независимыми факторами риска смерти в течение 36 месяцев. Отсутствие мальнотриции и ее риска (24 и более баллов по шкале MNA) снижало риск смерти на 78%. Среди лабораторных параметров такие нарушения, как гипонатриемия (ОШ 3,5) и снижение уровня ионизированного кальция (ОШ 6,27), также могут быть независимыми факторами смерти. Среди инструментальных методов диагностики нежелательный прогноз ассоциирован со снижением ФВ менее 60% (ОШ 7,88) и увеличением конечного диастолического размера правого желудочка более 2,9 см (ОШ 4,89). Анемия также выступает независимым фактором смерти в течение 3 лет (ОШ 3,1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной клинической медицины является оценка прогноза жизни у пациентов разных возрастов с различным сочетанием сопутствующих заболеваний и статусом автономности. Необходимость таких данных связана, с одной стороны, с широким использованием калькуляторов риска развития различных заболеваний (например, дислипидемия или остеопороз) с целью назначения препаратов для профилактики. Такие калькуляторы чаще всего ориентируются на 10-летний прогноз. Кроме того, такие данные позволяют определять наиболее уязвимые точки, воздействие на которые позволяет снизить риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин или от всех причин.

Одной из наиболее изученных групп остаются долгожители: лица 80–90 лет и старше. В настоящее время сохраняется много вопросов в отношении факторов, определяющих прогноз.

В последние десятилетия предикторы смерти для сверхдолгожителей оценивались в трех исследованиях: GENE (Итальянский регистр, 1160 человек, из них 160 были в возрасте 100 лет и старше, 6 лет наблюдения), Испанский регистр (186 человек, 36 месяцев наблюдения) и Китайское наблюдательное исследование здорового долголетия (3993 человека в возрасте от 80 лет, 7 лет наблюдения) [19]. Все работы демонстрируют, что привычные для клиницистов факторы риска утрачивают свое влияние и на первое место выходят такие гериатрические синдромы, как утрата автономности и мальнотриция. В то же время данные Испанского регистра продемонстрировали, что наравне со снижением функциональной активности (менее 75 баллов по шкале Бартел) негативно на прогноз влияет наличие хронической сердечной недостаточности [4].

Описана серия парадоксов, когда привычные факторы риска приобретают протективные черты. Так, по данным GENE, благотворно на прогноз влияли чуть повышенный ИМТ и уровень холестерина в сравнении со средним показателем, характерным для данного региона, больший показатель динамометрии и меньший возраст участников исследования.

В то же время снижение инструментальной активности и уровня гемоглобина (что иногда рассматривается как проявление мальнутриции) негативно влияло на прогноз [6].

Одним из последних были опубликованы результаты Китайского наблюдательного исследования здорового долголетия (Chinese Longitudinally Healthy Longevity Survey — CLHLS), которые также продемонстрировали, что снижение инструментальной активности увеличивало 10-летний риск смерти у лиц 80 лет и старше в 1,6 раза [19]. Снижение когнитивных функций и недостаточность питания также повышали риск нежелательных исходов. Если долгожитель испытывал трудности в пережевывании пищи, то это повышало риск смерти в 2,6 раза. Данные CLHLS показали, что утрата зубов повышает риск нежелательных исходов на 90% [21]. Все это подтверждает, что нормальное сбалансированное питание в приемлемом для приема пищи виде для данного конкретного пациента является необходимостью. При анализе заболеваний было показано, что наличие анемии достоверно ухудшает прогноз. Данные по питанию перекликаются с более ранним исследованием (2008 года), проведенным на 80-летних пожилых пациентах и показавшим, что более низкий балл по шкале MNA ухудшает прогноз [5].

В московском исследовании пациенты с меньшей автономностью также имели худший прогноз: снижение показателя инструментальной активности менее 12 повышало риск нежелательного исхода в 5 раз. В то же время сохранение автономности, наоборот, снижало риск смерти на 26%. Полученные данные соотносятся с другими опубликованными данными CLHLS, где сохранение физической активности положительно сказывалось на увеличении продолжительности жизни лиц 80 лет и старше [20].

Подробно влияние состояния сердечно-сосудистой системы на прогноз долгожителей описано в статье «Влияние сердечно-сосудистых заболеваний, их факторов риска и структурно-функциональных состояний сердца на трехлетнюю выживаемость

лиц 95 лет и старше» [22]. В статье было показано, что классические сердечно-сосудистые заболевания, а также их факторы риска утрачивают свое влияние на прогноз, уступая ведущую роль гериатрическому статусу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ранжировании предикторов смерти для сверхдолгожителей наиболее сильными являются утрата автономности (проживание с сиделкой) и снижение функционального статуса (ОШ 8,0 и 5,75 соответственно). За ними следуют структурно функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (снижение фракции выброса менее 60% и увеличение КДР ПЖ более 2,9 см (ОШ 7,9 и 4,9 соответственно), снижение когнитивных функций (ОШ 5,04). Не менее значимыми для прогноза являются мальнутриция, снижение уровня микроэлементов (в частности, фолиевой кислоты) и электролитные нарушения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Финансирование:** источники финансирования отсутствуют.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности:** авторы выражают благодарность сотрудникам ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава, участвовавшим в выезде к пациентам (Пермикина И. А., Каштанова Д.С.), сотрудникам ФГБУ НМИЦ ПМ (к.м.н. Акашева Д.У., к.м.н. Базаева Е.В., к.м.н. Ершова А.И.) за выполнение инструментальной части исследования (эхокардиографии, ультразвукового исследования магистральных артерий и определения сосудистой жесткости) и ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России (д.б.н., профессор, академик РАН Говорун В.М. и к.х.н. Гудков Д.А.).

## ТАБЛИЦЫ

**Сравнение баллов по шкалам гериатрической оценки и распространенность заболеваний и гериатрических синдромов среди умерших и выживших участников исследования**

Таблица 1.

Фактор	Выжили (n = 25)	Умерли (n = 44)	P-value
«Возраст не помеха»	4,32 ± 2,1	4,16 ± 0,99	0,66
Индекс Бартел	81,4 ± 19,5	65,8 ± 31,86	0,06
Индекс инструментальной активности	17,8 ± 5,32	14,2 ± 5,16	0,007
Гериатрическая шкала депрессии	6,21 ± 3,56	6,63 ± 3,7	0,55
Краткий опросник оценки питания	23,0 ± 3,5	20,86 ± 4,3	0,03
Монреальская шкала оценки когнитивных функций	18,6 ± 4,6	14,63 ± 5,76	0,32
Деменция	5 (29,4%)	17 (60,7%)	0,04
Анемия	7 (28%)	8 (18%)	0,03
Проблемы с жеванием	8 (32%)	25 (56,8%)	0,045

Таблица 2.

### Однофакторный регрессионный анализ для определения независимых факторов риска нежелательных исходов

Фактор	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал		p-value
		Нижняя	Верхняя	
Проживает один	0,26	0,1	0,7	0,01
Наличие сиделки	8,0	0,9	66,2	0,05
Индекс инструментальной активности (менее 12)	5,75	1,7	19,5	0,005
Скрининговая часть краткого опросника оценки питания (менее 11)	2,73	0,9	7,5	0,05
Краткий опросник оценки питания (более 24)	0,28	0,1	0,8	0,02
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (менее 14)	5,04	1,1	24,9	0,04
Анемия	3,1	1,1	8,9	0,04
Натрий менее 137 ммоль/л	3,5	1,1	11,8	0,04
Снижение уровня ионизированного кальция	6,27	1,6	25,2	0,01
Проблемы с жеванием	2,8	0,9	7,8	0,051
ДАД менее 75 мм рт. ст.	3,0	1,0	8,8	0,045
КДР ПЖ более 2,9 см	4,89	1,3	18,3	0,02
ФВ ЛЖ менее 60%	7,88	1,9	31,7	0,004

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Statistics 2023. Monitoring Health for SDGs (Sustainable Development Goals). ISBN: 978-92-4-156570-7. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/367912/9789240074323-eng.pdf?sequence=1>

2. Данные Росстата по ожидаемой продолжительности жизни. [http://www.statdata.ru/spg\\_reg\\_rf](http://www.statdata.ru/spg_reg_rf)

3. Xie J, Matthews FE, Jagger C, Bond J, Brayne C. The oldest old in England and Wales: a descriptive analysis based on the MRC Cognitive Function and Ageing Study 2008; *Age and Ageing*, 2008;37: 396–402. DOI: 10.1093/ageing/afn061

4. Formiga, F., Ferrer, A., Montero, A., Chivite, D., & Pujol, R. (2010). Predictors of 3-year mortality in subjects over 95 years of age. The nonasantfeliu study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 14(1), 63–65. doi:10.1007/s12603-010-0011-3

5. Ferrer A, Formiga F, Ruiz D, Mascaró J, Olmedo C, Pujol R. Predictive items of functional decline and two-year mortality in nonagenarians. The NonaSantfeliu Study. *Eur J Public Health*, 2008; 18: 406–409. DOI: 10.1093/eurpub/ckn020

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

7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>

8. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):115–130. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130>

9. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Арефьева М.С., Ерусланова К.А., Остапенко В.С., Котовская Ю.В. Комплексная гериатрическая оценка — основной инструмент работы врача-гериатра.

*Российский журнал гериатрической медицины*, 2022;(4):210–227. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-210-227>

10. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Mkhitarian EA, Onuchina JS, Lysenkov SN, Yakhno NN, Press Y. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging*, 2018 Feb 9;13:251–259. doi: 10.2147/CIA.S153389

11. Sainsbury A, Seebass G, Bansal A, Young JB. Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age Ageing*, 2005 May;34(3):228–32. DOI: 10.1093/ageing/afi063

12. Mahoney Fi, Barthel Dw. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, 1965 Feb;14:61–5

13. Marcia Finlayson, Trudy Mallinson, Vanessa M. Barbosa. Activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) items were stable over time in a longitudinal study on aging. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58 (2005) 338–349. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.008

14. Nasreddine ZS<sup>1</sup>, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005 Apr;53(4):695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

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

16. Becker L, Volkert D, Christian Sieber C, Gassmann KG, Ritt M. Predictability of a modified Mini — Nutritional — Assessment version on six-month and one-year mortality in hospitalized geriatric patients: a comparative analysis. *Sci Rep*, 2019 Jun 21;9(1):9064. doi: 10.1038/s41598-019-45452-0

17. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes*, 1985;9(2):147–53

18. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, Mary J. Roman, James Seward, Jack Shanewise, Scott Solomon, Kirk T. Spencer, Martin St. John Sutton, William Stewart. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*, 2012, 3 (95).

19. Ge Z, Li C, Li Y, Wang N, Hong Z. Lifestyle and ADL Are Prioritized Factors Influencing All-Cause Mortality Risk Among Oldest Old: A Population-Based Cohort Study. *Inquiry*, 2024;61:469580241235755. doi:10.1177/00469580241235755
20. Yin R, Wang Y, Li Y, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in the oldest old population: Findings from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS). *Prev Med*, 2023;175:107721. doi:10.1016/j.ypmed.2023.107721
21. Wang M, Deng X, Chen H, et al. Frailty mediated the association between tooth loss and mortality in the oldest old individuals: a cohort study. *Front Public Health*, 2024;11:1285226. Published 2024 Jan 24. doi:10.3389/fpubh.2023.1285226
22. Ерусланова К.А., Лузина А.В., Онучина Ю.С., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний, их факторов риска и структурно-функциональных состояний сердца на трехлетнюю выживаемость лиц 95 и лет и старше. *Успехи геронтологии*, Т. 34.6, номер 5, год 2021, стр. 727-733.

# СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЖИРЕНИЯ С ОСНОВНЫМИ ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-13-21

УДК: 616-053.9

**Коняева Е.С.\* , Стражеско И.Д.**

*\* Автор, ответственный за переписку*

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

## **Аннотация**

Артериальная гипертензия и ожирение являются традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Однако их влияние на развитие и течение основных гериатрических синдромов среди лиц старше 60 лет мало изучено. Известно, что зависимость между наличием АГ или ожирения и развитием старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений имеет непрямолинейный характер и зависит от возраста. Если наличие кардиоваскулярных факторов в пожилом возрасте является фактором риска развития гериатрических синдромов, то в старческом возрасте их влияние нивелируется или приобретает защитную роль. Немногочисленные исследования долгожителей как примеров «успешного старения» подтверждают это предположение. Также в обзоре обсуждается влияние АГ и ожирения на прогноз у лиц пожилого и старческого возраста, а также долгожителей.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; ожирение; старческая астения; саркопения; когнитивные нарушения.

**Для цитирования:** Коняева Е.С., Стражеско И.Д. Связь артериальной гипертензии и ожирения с основными гериатрическими синдромами. *Проблемы геронауки*. 2024; 1(5): 13–21. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-13-21

## HOW ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY CONTRIBUTE TO GERIATRIC SYNDROMES

**Koniaeva E.S.\* , Strazhesko I.D.**

*\*Corresponding author*

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

## **Abstract**

Arterial hypertension and obesity are well-established cardiovascular risk factors, but their impact on major geriatric syndromes in individuals over 60 is not well understood. The association between hypertension, obesity, and the development of frailty, sarcopenia, and cognitive impairment varies depending on age.



As individuals age, the impact of cardiovascular factors on geriatric syndromes decreases or becomes less significant. This hypothesis is supported by a number of studies on centenarians. The review also examines the impact of hypertension and obesity on prognosis in older individuals. Keywords: arterial hypertension; obesity; frailty; sarcopenia; cognitive impairment.

**Keywords:** arterial hypertension; obesity; frailty; sarcopenia; cognitive impairment.

**For citation:** Koniaeva E.S., Strazhesko I.D. How Arterial Hypertension and Obesity Contribute to Geriatric Syndromes. *Problems of Geroscience*. 2024; 1(5): 13–21. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-13-21

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в основе гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний (ВАЗ) лежат одни и те же клеточно-молекулярные механизмы. Роль традиционных факторов риска в развитии ВАЗ, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хорошо изучена. При этом их значение для развития гериатрических синдромов изучено мало.

## СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена среди пациентов пожилого и старческого возраста со старческой астенией (СА), встречается у 71% из них [1]. На сегодняшний день достоверно известно, что АГ чаще встречается у больных СА, чем у лиц без СА. Так, в исследовании Ahmed, Amjad M et al. у пациентов, средний возраст которых составил  $60,28 \pm 11,45$  года, частота АГ в группе СА составляла 85,14% и 69,58% в группе без СА ( $p < 0,001$ ) [2]. Аналогичные данные получены в Корее: у пациентов старше 65 лет АГ встречалась в 67,8% случаев в группе СА и в 60,8% случаев в группе с преастенией против 49,2% случаев в группе здоровых [3]. Уровень систолического артериального давления (САД) и пульсового артериального давления (ПАД) был достоверно выше у пациентов со СА в сравнении с контрольной группой: для САД  $130,4 \pm 18,2$  против  $127,3 \pm 15,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), для ПАД  $57,3 \pm 15,9$  против  $53,3 \pm 13,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Влияние АГ на тяжесть течения и прогноз синдрома СА малоизучено. Несколько исследований показывают протективную роль АГ у людей старшего возраста со СА. В проспективном исследовании 1170 пациентов  $\geq 65$  лет изучалась связь между уровнем САД и 8-летней смертностью от всех причин в подгруппах со СА и без СА [4]. Частота АГ в анамнезе составляла 53,8% участников. Самые высокие показатели смертности у лиц без СА отмечались в подгруппах с САД  $< 110$  мм рт. ст. и САД  $\geq 160$  мм рт.ст. (33,5 и 34,7 на 1000 человеко-лет соответ-

ственно). Риск смерти по сравнению с участниками с САД  $\geq 110$  и  $< 130$  мм рт. ст. был в 4 раза выше у лиц с САД  $< 110$  мм рт. ст. и почти в 2 раза выше у лиц с САД  $\geq 160$  мм рт. ст. Аналогично у субъектов со СА самый высокий уровень смертности в подгруппе САД  $< 110$  мм рт. ст. (129,4 на 1000 человеко-лет), но самый низкий показатель смертности, напротив, при САД  $\geq 160$  мм рт. ст. (52,1 на 1000 человеко-лет). При многофакторном анализе после всех поправок на пол, возраст, образование, курение, употребление алкоголя, нарушение сна, диастолическое артериальное давление (ДАД) и антигипертензивные препараты обнаружена тенденция к снижению риска смерти при уровне САД  $> 130$  мм рт. ст. для лиц со СА. В Китае при 6-летнем наблюдении более трех тысяч пациентов с АГ выявлено, что наличие среднего САД  $\geq 140$  мм рт. ст. или среднего ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. увеличивает риск СА более чем в 2 раза, но только в подгруппе лиц от 45 до 60 лет ( $p < 0,001$ ), а в подгруппе  $\geq 75$  лет такой связи не найдено [5]. Интересно, что для пациентов от 60 до 74 получены статистически значимые результаты только по модели Кокса (ОР = 1,72, 95% ДИ: 1,14–2,60,  $p = 0,009$ ). В британском исследовании Ravindrarah, Rathi et al., в которое были включены почти 145 тысяч пациентов старше 80 лет, в том числе и долгожители, проведен анализ смертности от всех причин в течение 5 лет в зависимости от уровня САД и индекса «хрупкости» [6]. Вне зависимости от выраженности СА самый низкий уровень смертности наблюдался в подгруппе с САД 140–159 мм рт. ст. Смертность же была в 3 раза выше у участников с САД  $< 110$  мм рт. ст. и в 2 раза — в подгруппе с САД 110–119 мм рт. ст. по сравнению с подгруппой с САД 120–139 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Уровень САД  $\geq 160$  мм рт. ст. достоверно увеличивал шанс умереть в 2,32 раза только у мужчин с тяжелой СА (электронный индекс «хрупкости»  $> 0,36$  балла) ( $p < 0,001$ ).

Распространенность АГ выше у пациентов со СА, чем у лиц без нее. У пациентов со СА наличие АГ связано с более низкой смертностью, чем у лиц с нормальным уровнем АД, в отличие от пациентов без СА, где АГ ассоциирована с повышенным риском смерти. Низкие уровни САД (менее 110 мм рт. ст.) связаны

с повышенным риском смерти как у пациентов со СА, так и без нее.

## СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С САРКОПЕНИЕЙ

Среди лиц пожилого и старческого возраста нередко встречается сочетание АГ и саркопении. Возможно, это связано с общими механизмами патогенеза. В исследовании Han, Kyungdo et al. почти 5 тысяч пожилых корейцев  $\geq 60$  лет распространенность АГ в подгруппе с саркопенией составляла от 60,9% до 74,7%, а в подгруппе без саркопении от 49,7% до 66,2% в зависимости от наличия или отсутствия ожирения ( $p < 0,001$ ) [7]. В работе Kara, Murat et al. с участием 2613 пациентов, средний возраст которых составил  $61,0 \pm 9,5$  года, было показано, что наличие АГ и у мужчин, и у женщин примерно в 2 раза увеличивает риск саркопении (у мужчин ОШ = 2,4, у женщин ОШ = 1,9,  $p < 0,001$ ) [8]. При изучении связи между традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, АГ и дислипидемия) и саркопенией у лиц старше 60 лет в Китае установлено: частота саркопении резко увеличивалась с увеличением количества факторов риска от 11,1% при наличии одного фактора до 22,2% при наличии сразу трех ( $p < 0,05$ ) [9]. Вместе с тем только два фактора были статистически значимо связаны с большей частотой саркопении. При наличии АГ риск саркопении увеличивался в 1,82 раза ( $p = 0,046$ ), а у пациентов с СД — в 4,5 раза ( $p < 0,001$ ). В другом китайском исследовании более 6 тысяч пациентов от 60 до 94 лет наличие АГ в анамнезе связано с увеличением риска вероятной саркопении (ОШ = 1,22, ДИ: 1,09 — 1,38;  $p < 0,001$ ) [10].

В метаанализе девятнадцати исследований суммарный шанс у лиц с АГ иметь саркопению в 1,29 раза больше, чем у лиц без АГ ( $p = 0,04$ ) [11]. В этом же метаанализе не было обнаружено связи между силой хвата и АГ (ОШ = 0,99, 95%, ДИ = 0,80 — 1,23,  $p = 0,93$ ). В России в работе Т.А. Ахмедова и др. отмечено, что у лиц пожилого возраста АГ являлась самым частым спутником саркопении [12]. Распространенность АГ в подгруппе пациентов с вероятной саркопенией составляла  $68,3 \pm 1,4$  случая на 100 человек, что достоверно больше, чем у лиц без саркопении —  $46,1 \pm 1,1$  случая на 100 человек ( $p < 0,05$ ). Сочетание саркопении и АГ ассоциировано с увеличением скорости пульсовой волны до  $13,2 \pm 0,2$  м/с против  $11,8 \pm 0,2$  м/с в группе только с АГ ( $p < 0,05$ ).

Распространенность АГ выше у лиц с саркопенией, нежели чем у лиц без саркопении. АГ ассоциирована с увеличением риска саркопении среди пациентов старше 60 лет. Данных о влиянии АГ на тяжесть течения и прогноз саркопении не найдено.

## СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

В настоящее время существуют исследования, подтверждающие, что АГ является фактором риска

когнитивных нарушений (КН) [13–15]. Однако связь между АГ и КН зависит от возраста. В китайском исследовании приняли участие 1799 пациентов от 40 до 85 лет, и только у лиц от 40 до 59 лет повышенный уровень САД  $\geq 140$  мм рт. ст. положительно коррелировал с КН [16]. В подгруппе 40–49 лет увеличение САД на 10 мм рт. ст. увеличивало шанс КН в 1,4 раза ( $p = 0,025$ ), а в подгруппе 50–59 лет — почти в 1,2 раза ( $p = 0,019$ ). Максимальный уровень САД составлял 185 мм рт. ст. У пациентов 60 лет и старше такая связь отсутствовала. В исследовании Kritz-Silverstein, D. et al. показано, что увеличение САД, ДАД и ПАД на каждые 5 мм рт. ст. у мужчин моложе 80 лет было ассоциировано со снижением семантической беглости речи (тест на вербальную беглость менее 12 баллов) (САД: ОШ = 1,27; ДАД: ОШ = 1,40; ПАД: ОШ = 1,25; для всех  $p \leq 0,01$ ) [17]. У женщин моложе 80 лет увеличение САД и ПАД на каждые 5 мм рт. ст. связано с увеличением шанса иметь плохой результат ( $\geq 132$  баллов) по тесту связи цифр/букв (ОШ = 1,13 для САД; ОШ = 1,19 для ПАД; для всех  $p \leq 0,01$ ). Однако в группе пациентов 80 лет и старше, включая долгожителей, такие ассоциации отсутствовали. У пациентов в исследовании максимальный уровень САД был 180 мм рт. ст., ДАД — 100 мм рт. ст., ПАД — 100 мм рт. ст. Схожая тенденция отражена в исследовании SONIC: среди пациентов, принимавших антигипертензивную терапию, высокие цифры САД коррелировали с более низкими когнитивными функциями у 70-летних, тогда как у 90-летних была обнаружена обратная связь [18]. Средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА) уменьшался с увеличением уровня САД у 70-летних пациентов и составлял 24,1 балла для САД  $\leq 119$  мм рт. ст., 23,5 балла для САД 120–139 мм рт. ст., 23 балла для САД 140–159 мм рт. ст., 22,8 балла для САД  $\geq 160$  мм рт. ст. ( $p = 0,022$ ). У долгожителей же средний балл по МоСА-тесту увеличивался вместе с увеличением уровня САД от 17,6 балла для САД  $\leq 119$  мм рт. ст. до 19,2 для САД  $\geq 160$  мм рт. ст. Максимальный уровень САД среди участников составлял 185 мм рт. ст. У долгожителей Австралии более высокий уровень САД коррелировал с более высокими баллами по шкале MMSE ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,001$ ) [19]. Противоположные данные получили в Китае: у пациентов 90–108 лет не наблюдалось связи между АГ и когнитивными функциями. Вне зависимости от наличия или отсутствия АГ распространенность КН была на одном уровне (59,52% против 59,42%,  $p = 0,976$ ), а баллы по MMSE статистически не различались между группами ( $14,95 \pm 6,01$  балла против  $14,95 \pm 5,82$  балла,  $p = 0,99$ ) [20]. В Южной Калифорнии у долгожителей распространенность АГ не различается среди здоровых и лиц с умеренными КН [21].

Результаты исследований о влиянии длительности АГ на тяжесть КН малочисленны и противоречивы. В проспективном исследовании MAAS (Maastricht Aging Study) изучалось влияние уже имеющейся АГ,

а также впервые возникшей АГ на когнитивный статус [22]. В исследовании приняли участие 1805 человек без КН в возрасте от 24 до 81 лет. У пациентов с исходной АГ быстрее снижалась память, скорость обработки информации, управляющие функции при сравнении с лицами без АГ за весь период наблюдения ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с развившейся АГ по сравнению с группой контроля в период от 6 до 12 лет наблюдения быстрее снижались память и скорость обработки информации ( $p = 0,005$ ), то есть длительность заболевания влияет на состояние когнитивных функций. В то же время в другом проспективном исследовании семи тысяч человек от 35 до 74 лет ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) показано, что продолжительность АГ в анамнезе существенно не влияла на выраженность когнитивных изменений [23]. Контроль артериального давления может влиять на сохранение когнитивных функций. Пациенты с плохо контролируемой АГ (САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.) в сравнении с пациентами с контролируемой АГ (САД  $< 140$  мм рт. ст. и ДАД  $< 90$  мм рт. ст.) имели более быстрое снижение общего когнитивного статуса и памяти в течение четырех лет наблюдения ( $p < 0,01$ ).

Результаты отечественных исследований о влиянии АГ на когнитивные функции малочисленны. В исследовании В.А. Парфенова и Ю.А. Старчиной среди пациентов среднего и пожилого возраста было выявлено, что наличие длительной АГ ассоциировано со снижением слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, пространственной ориентации [24]. В другой работе В.А. Парфенова и др. среди пациентов от 40 до 59 лет в подгруппе с АГ в отличие от здоровых лиц наблюдался более низкий средний балл по МоСА-тесту ( $28,4 \pm 1,4$  балла против  $28,9 \pm 1,3$  балла,  $p < 0,05$ ). Также пациентам с АГ требовалось больше времени при выполнении части В теста — связи цифр/букв ( $119,4 \pm 43,9$  секунды против  $105,5 \pm 31,4$  секунды,  $p < 0,05$ ) [25].

Роль АГ в развитии когнитивных нарушений различна в разных возрастных группах. У людей более молодого возраста ( $< 60$  лет) АГ повышает риск развития КН, а у людей старшего возраста ( $> 75$  лет) такой связи нет. Данные о влиянии длительности АГ на выраженность КН противоречивы.

## СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПРОГНОЗОМ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Сведения о влиянии АГ среди очень пожилых пациентов на прогноз крайне немногочисленны и противоречивы. Единичные исследования среди долгожителей показали, что АГ не связана с повышением риска смерти. Так, у супердолгожителей России (95+) выявлена высокая распространенность (78%) АГ, однако ни уровень АД, ни наличие АГ не влияли на смертность в течение 3 лет [26]. В другом исследовании показано, что наличие АГ без терапии у пациентов в возрасте 90 лет не повышало риск 5-летней смертности

[27]. Также следует учитывать, что АГ среди очень пожилых пациентов может играть протективную роль в отличие от молодых пациентов. При 5-летнем наблюдении рандомных 599 пациентов 85 лет уровень САД и ДАД был ниже у не доживших до 90 лет в сравнении с достигшими возраста 90 лет и более ( $p < 0,005$ ) [28]. Среди ветеранов США, страдающих АГ, 80 лет и старше в группе пациентов с САД более 139 мм рт. ст. и ДАД более 89 мм рт. ст. 5-летняя выживаемость была выше, чем у лиц с более низким уровнем АД [29]. При этом у пациентов с неконтролируемой АГ (САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.) связи между уровнем АД и смертностью не обнаружено.

Схожие данные получены в исследовании влияния уровня АД при госпитализации на смертность в течение 5 лет среди лиц 75 лет и старше, проживающих в Москве и Московской области [30]. Смертность уменьшалась с увеличением уровня САД: для подгруппы САД  $< 110$  мм рт. ст. она составляла 100%, для САД = 110–119 мм рт. ст. — 40%, для САД = 120–139 мм рт. ст. — 39,2%, а для подгруппы САД  $\geq 140$  мм рт. ст. — 32,4% ( $p = 0,036$ ). В группе старческого возраста уровень САД менее 140 мм рт. ст. увеличивал на 54% 5-летнюю общую смертность (OR = 1,54;  $p = 0,041$ ). В группе долгожителей низкий уровень ПАД  $< 55$  мм рт. ст. в 2,6 раза увеличивал риск смерти от всех причин в течение ближайших 5 лет ( $p = 0,009$ ). Уровень ДАД не влиял на выживаемость.

В американском проспективном исследовании больше 5 тыс. участников 67–75 лет показано, что более высокие уровни САД ( $136 \pm 21$  мм рт. ст. у умерших против  $133 \pm 20$  у выживших,  $p < 0,01$ ) связаны с более низкой вероятностью дожития до 90 лет [31]. Но с увеличением возраста эта связь ослабевала, а в возрасте 82 лет пересекала нулевую отметку (рис. 1).

О неоднозначности связи между уровнем САД и смертностью среди пожилых говорит факт «терминального» снижения АД в последние годы жизни.

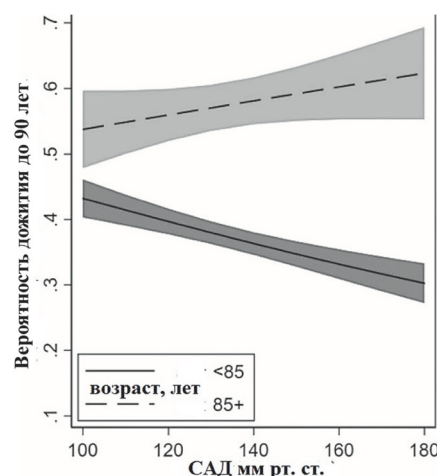


Рисунок 1 [31]. Вероятность дожития до 90 лет в зависимости от уровня САД среди лиц  $< 85$  лет и лиц  $\geq 85$  лет. Odden, Michelle C et al. "Patterns of Cardiovascular Risk Factors in Old Age and Survival and Health Status at 90." *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* vol. 75,11 (2020): 2207-2214. doi:10.1093/gerona/glaa043



Так, в исследовании пациентов старше 80 лет, включая долгожителей, средние значения САД снижались во время 5-летнего наблюдения у всех участников наблюдения [32]. При этом у умерших участников за последние 12–24 месяца жизни снижение САД составило примерно 15 мм рт. ст. в сравнении с исходными значениями, вне зависимости от наличия или отсутствия антигипертензивной терапии.

У лиц старше 75–80 лет наличие АГ снижает риск смерти, а в группе 60–75 лет, наоборот, повышает риск смерти. В последние 2 года жизни у людей старше 80 лет отмечают спонтанное снижение уровня АД на 15 мм рт. ст. в среднем.

## СВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ

В России среди пациентов пожилого возраста распространённость ожирения, определённого по индексу массы тела (ИМТ), в группе лиц со СА составляла 40,5%, а у лиц без СА была достоверно выше и составляла 65% ( $p < 0,05$ ) [33]. По результатам другого отечественного исследования — ЭВКАЛИПТ, среди более 600 пациентов от 65 до 107 лет выявлена взаимосвязь массы тела с синдромом СА: вероятность наличия СА выше на 70% в группе с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) ( $p = 0,005$ ), в то время как наличие ожирения снижает вероятность СА на 30% ( $p = 0,04$ ) [34].

В метаанализе 12 исследований Yuan, Linli et al., где проанализировано почти 38 тысяч пациентов пожилого и старческого возраста, было установлено, что связь между ИМТ и СА имеет U-образную форму [35]. У лиц с низкой массой тела (ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>) риск СА выше, чем у лиц с нормальной массой тела (ОР = 1,45,  $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) риск СА также выше (ОР = 1,40,  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой нормального веса.

В норвежском проспективном исследовании с периодом наблюдения в течение 21 года приняли участие 2340 женщин и 2169 мужчин в возрасте 45 лет и старше [36]. У лиц с исходным ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) в 2,4 раза чаще развивались преастиения и СА в конце периода наблюдения ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лицами с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>). А у участников с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) только в 1,2 раза чаще развивались преастиения и СА в конце наблюдения ( $p < 0,05$ ). По сравнению с участниками с нормальной окружностью талии (ОТ) (у мужчин  $\leq 94$  см и у женщин  $\leq 80$  см) в подгруппе лиц с умеренно высокой ОТ (у мужчин = 95–102 см и у женщин = 81–88 см) в 1,5 раза выше, а у лиц с высокой ОТ (у мужчин  $> 102$  см, у женщин  $> 88$  см) в 2 раза выше риск развития преастиении и СА ( $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получены в более раннем исследовании Strandberg, T E et al. при 26-летнем наблюдении исходно здоровых мужчин от 40 до 55 лет [37]. На первом визите оценивались ИМТ, факторы риска ССЗ и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). В среднем возрасте СА в 2 раза чаще развивалась среди мужчин

с избыточным весом или в 5 раз чаще у участников с ожирением ( $p < 0,05$ ) по сравнению с мужчинами с нормальным весом. Шанс развития преастиении увеличивался при наличии в среднем возрасте избыточной массы тела (ОШ 1,39;  $p < 0,05$ ) и ожирения (ОШ 2,96;  $p < 0,05$ ). Развитие СА в пожилом возрасте коррелировало с повышенным риском ИБС у мужчин в среднем возрасте ( $p < 0,05$ ).

В пожилом и старческом возрасте среди лиц со СА избыточный вес и ожирение играют протективную роль, снижая риск смерти. В проспективном исследовании 6662 женщин старческого возраста с наблюдением в течение 5 лет у лиц со СА, по сравнению с группой без СА и нормальной массой тела, риск смерти был выше в 1,8–3 раза в зависимости от массы тела. С увеличением ИМТ шанс умереть снижался (нормальный вес ОР = 3,07; избыточная масса тела ОР = 1,83; ожирение ОР = 1,76;  $p < 0,001$ ) [38]. У женщин со СА риск умереть был меньше в подгруппе с избыточным весом и ожирением, чем у участниц с нормальной массой тела ( $p = 0,004$ ). В другом исследовании среди 11 тысяч женщин со СА пожилого и старческого возраста при наблюдении в течение 11,5 года смертность в подгруппе лиц ИМТ от 25,0 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> была на 20% ниже, чем в подгруппе лиц с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) [39]. У участниц с недостаточной массой тела (ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>) риск летального исхода почти в 2 раза выше, чем у лиц с нормальным весом ( $p < 0,001$ ). В подгруппе женщин с отношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)  $> 0,8$  риск смерти был выше, чем у участниц с ОТ/ОБ  $\leq 0,8$  (ОР = 1,16;  $p < 0,001$ ).

Ожирение связано с повышенным риском развития преастиении в среднем возрасте и СА в пожилом возрасте. Для пациентов пожилого и старческого возраста риск СА повышен как при недостаточной массе тела, так и при ожирении.

## СВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ С САРКОПЕНИЕЙ

Известно, что инсулинорезистентность и воспаление играют роль в патогенезе и ожирения, и саркопении. Среди долгожителей у лиц с ожирением, определяемым по ИМТ, распространённость саркопении наименьшая и составляет 10,9% [40]. Самая высокая встречаемость саркопении (51,9%) — среди лиц с недостаточной массой тела. Распространённость саркопении в подгруппе с избыточным весом и нормальной массой тела составляла 26,8% и 37,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Сразу несколько последних исследований показало, что риск смерти сопоставим среди лиц с саркопенией и саркопеническим ожирением [41–43]. У китайцев 60 лет и старше ожирение было защитным фактором саркопении только при определении по ИМТ (ОШ = 0,69,  $p = 0,001$ ), при использовании же процента жировой массы тела, напротив, ожирение являлось фактором риска саркопении (ОШ = 1,38,  $p = 0,002$ ) [44]. В Корее в проспективном исследовании почти тысячи участников без саркопении оценивали влияние ожирения на частоту развития саркопении отдельно среди мужчин, средний возраст которых

составил  $76,3 \pm 3,5$  года, и женщин, средний возраст которых составил  $74,9 \pm 3,6$  года [45]. При двухлетнем наблюдении повышенный ИМТ ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), вне зависимости от пола, оказывал защитное действие по отношению к риску саркопении. Так, в группе с повышенным ИМТ ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) шанс иметь низкий индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры ( $< 7,0$  кг/м<sup>2</sup> для мужчин и  $< 5,4$  кг/м<sup>2</sup> для женщин) был ниже (ОШ = 0,34 у мужчин и ОШ = 0,29 у женщин; для всех  $p < 0,001$ ) по сравнению с участниками с нормальным ИМТ ( $< 25$  кг/м<sup>2</sup>). Однако повышенный ИМТ ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) положительно коррелировал с низкой частотой саркопении только у женщин (ОШ = 0,26,  $p < 0,001$ ). В Японии изучалась связь метаболического синдрома, а также его компонентов с саркопенией среди почти 2 тысяч пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от пола и возраста [46]. Оказалось, что только у мужчин в возрасте от 65 до 74 лет метаболический синдром увеличивал в 5 раз риск саркопении ( $p = 0,003$ ). У мужчин 75 лет и старше и женщин такой связи не обнаружено. При анализе компонентов метаболического синдрома абдоминальное ожирение увеличивало шанс саркопении в 2,89 раза среди мужчин от 65 до 74 лет ( $p = 0,001$ ).

У лиц в пожилом и старческом возрасте абдоминальное ожирение повышает риск саркопении. У долгожителей распространенность саркопении ниже среди лиц с ожирением и избыточной массой тела в сравнении с лицами с нормальным и недостаточным весом.

## СВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Среди долгожителей Италии лучшие результаты по MMSE продемонстрировали группы с избыточным весом и ожирением [40]. С ростом ИМТ увеличивалось количество баллов по MMSE: в группе с дефицитом массы тела составило  $14,5 \pm 9,7$  балла, у лиц нормальным весом уже —  $18,4 \pm 10$  баллов, в группе с избыточным весом —  $19,7 \pm 8,8$  балла и в группе с ожирением —  $21,9 \pm 7,7$  балла ( $p = 0,003$ ). У лиц с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> частота низких баллов по MMSE  $\leq 23$  достоверно ниже по сравнению с участниками с нормальным весом (ОШ = 0,42;  $p = 0,035$ ). В исследовании более тысячи китайцев  $\geq 100$  лет обнаружено, что увеличение окружности голени на 1 см снижало на 12% риск КН, выявленных по MMSE [47]. В другом исследовании китайских долгожителей распространенность деменции не различалась среди групп с ожирением, избыточным весом, нормальным весом и недостаточным весом (55,8%, 52,3%, 58,3% и 54,5% соответственно,  $p = 0,263$ ) [48]. Однако участники с ИМТ от 18,9 до 21,1 кг/м<sup>2</sup> показали лучшие результаты по MMSE (MMSE =  $16,37 \pm 5,13$  балла,  $p < 0,001$ ) и наименьшую частоту деменции (45,0%,  $p = 0,016$ ).

Протективная роль ожирения показана в исследованиях не только долгожителей, но и людей пожилого и старческого возраста. В исследовании Atti, Anna

Rita et al. [49] показано, что избыточный вес у лиц 75 лет и старше не является фактором риска развития деменции. У пациентов с ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> шанс развития деменции в течение 9 лет меньше, чем в группе лиц с ИМТ от 20,0 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> (ОР = 0,75,  $p < 0,05$ ). Снижение ИМТ более чем на 10% от исходного увеличивало более чем в 2 раза риск развития деменции в течение последующих 3 лет (ОР = 2,18;  $p < 0,05$ ).

При когнитивном тестировании мексиканцев от 60 до 98 лет в группе с недостатком веса были худшие результаты по опроснику Пфайффера в сравнении с лицами с нормальным и избыточным весом ( $4,5 \pm 2,84$  балла против  $6,5 \pm 2,85$  балла и  $7,81 \pm 2,22$  балла соответственно,  $p \leq 0,001$ ) [50]. В российском исследовании ЭВКАЛИПТ были получены схожие результаты: дефицит массы тела в 2,9 раза повышал риск развития КН у обследуемых в возрасте от 65 до 107 лет ( $p < 0,05$ ) [51]. Неоднородные результаты получены в Китае при исследовании более трех тысяч участников  $\geq 65$  лет, средний возраст которых составил  $84,7 \pm 10,2$  года, которые исходно не имели когнитивных нарушений (MMSE  $\geq 24$  балла) [52]. При наблюдении в течение в среднем 3,6 года у лиц с ОТ  $\geq 89$  см в 1,5 раза чаще развиваются КН в сравнении с ОТ  $< 75$  см (ОР = 1,56; 95%;  $p = 0,002$ ). С другой стороны окружность голени  $\geq 34$  см была ассоциирована с меньшим риском КН, чем окружность голени  $< 28$  см (ОР = 0,44;  $p < 0,001$ ).

Одной из причиной противоречивости результатов исследований связи ожирения с КН является использование разных показателей для диагностики ожирения. Так, в исследовании 1753 китайцев  $\geq 60$  лет, средний возраст которых составил  $71,36 \pm 5,96$  года, сравнивались различные показатели ожирения у лиц с КН и сохранными когнитивными функциями [53]. Группы статистически не различались по ИМТ ( $p = 0,949$ ), ОТ ( $p = 0,537$ ), ОТ/ОБ ( $p = 0,797$ ), жировой массе ( $p = 0,582$ ). У лиц с КН по сравнению с когнитивно-сохранными участниками показатели окружности голени и безжировой массы тела были достоверно ниже (оба  $p < 0,001$ ). В полностью скорректированной модели линейной регрессии отношение жировой массы к безжировой массе тела ассоциировалось со снижением баллов по MMSE. При этом с увеличением отношения жировой массы к безжировой массе тела риск когнитивных нарушений линейно увеличивался (второй квартиль ОШ = 1,11; третий квартиль ОШ = 1,36; четвертый квартиль ОШ = 1,44;  $p = 0,029$ ).

Исследования связи ожирения с когнитивными способностями у людей старших возрастных групп показывают противоречивые результаты, что можно объяснить выбором показателей ожирения. С одной стороны, избыточная масса тела и ожирение, определяемые по ИМТ, снижают риск развития КН. С другой стороны, такие показатели ожирения, как ОТ, окружность голени или отношение жировой массы к безжировой массе тела, прямо пропорционально связаны с КН.



## СВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ С ПРОГНОЗОМ СМЕРТНОСТИ

Ряд исследований говорит об отсутствии влияния ожирения на смертность среди долгожителей. Так, в отечественном исследовании лиц 95 лет и старше распространенность избыточной массы тела составляла 34,1%, а ожирения — 7,3%. При этом достоверной разницы в ИМТ между выжившими и умершими участниками при трехлетнем наблюдении не отмечалось [54]. Сходные данные получены в исследовании Leiden 85+ при 5-летнем наблюдении пациентов 85 лет: среди умерших в возрасте до 90 лет и достигших возраста 90 лет и более нет разницы в исходном значении ИМТ [28]. С другой стороны, существуют исследования, которые говорят о протективной роли ожирения. В Китае при 3-летнем наблюдении более 4 тысяч пациентов 80 лет и старше была обнаружена линейная прямая связь между ИМТ, ОТ и выживаемостью [55]. Увеличение ИМТ на 1 единицу снижало смертность от всех причин на 5,0% у мужчин и на 4,0% у женщин ( $p < 0,01$ ). Аналогично увеличение на 1 см ОТ было связано с уменьшением смертности от всех причин на 1,4% у мужчин и на 1,3% у женщин ( $p < 0,01$ ). При наблюдении более тысячи китайских долгожителей в течение 7 лет было показано, что при увеличении ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> риск умереть снижался на 30% ( $p = 0,001$ ) и на 51% при увеличении на 5 единиц индекса «округлости тела» ( $p = 0,002$ ) [56]. Среди долгожителей Финляндии у мужчин с нормальным весом риск смерти был выше по сравнению с мужчинами с избыточным весом ( $OR = 3,09$ ,  $p < 0,05$ ) [57]. У женщин же только ОТ/ОБ положительно коррелировало со смертностью с поправкой на ИМТ ( $OR = 1,45$ ,  $p < 0,05$ ). В отечественном исследовании ХРУСТАЛЬ среди 611 пациентов пожилого возраста риск смерти в подгруппе с повышенным ИМТ ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) был ниже на 34,6% при 5-летнем наблюдении [58]. В метаанализе 32 исследований Winter, Jane E et al. с участием почти 200 тысяч человек 65 лет и старше показана U-образная связь между ИМТ и смертностью от всех причин (рис. 2) [59]. В группе ИМТ  $< 23,0$  кг/м<sup>2</sup>

и ИМТ  $> 33,0$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с контрольным значением 23,0–23,9 риск смерти выше.

У лиц старше 65 лет, включая долгожителей, ожирение уменьшает риск смерти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль АГ и ожирения в развитии основных гериатрических синдромов с возрастом меняется. Если у лиц от 60 до 75 лет они повышают риск развития гериатрических синдромов, то по мере увеличения возраста человека начинают играть нейтральную или протективную роль.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Источники финансирования.** Источники финансирования отсутствуют.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## Список литературы

1. Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, et al. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024406. Published 2018 Dec 28. doi:10.1136/bmjopen-2018-024406.
2. Ahmed AM, Ahmed D, Alfaris M, Holmes A, Aljizeeri A, Al-Mallah MH. Prevalence and predictors of frailty in a high-income developing country: A cross-sectional study. *Qatar Med J*. 2020;2019(3):20. Published 2020 Jan 23. doi:10.5339/qmj.2019.20.
3. Kang MG, Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, Kim KI, Kim CH. Association between Frailty and Hypertension Prevalence, Treatment, and Control in the Elderly Korean Population. *Sci Rep*. 2017;7(1):7542. Published 2017 Aug 8. doi:10.1038/s41598-017-07449-5.
4. Kremer KM, Braisch U, Rothenbacher D, Denking M, Dallmeier D; ActiFE Study Group. Systolic Blood Pressure and Mortality in Community-Dwelling Older Adults: Frailty as an Effect Modifier. *Hypertension*. 2022;79(1):24-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17530.
5. Shen F, Chen J, Yang R, Yang J, Li H. Association between control status of blood pressure and frailty among middle-aged and older adults with hypertension in China: a longitudinal study. *BMJ Open*. 2022;12(3):e056395. Published 2022 Mar 14. doi:10.1136/bmjopen-2021-056395.

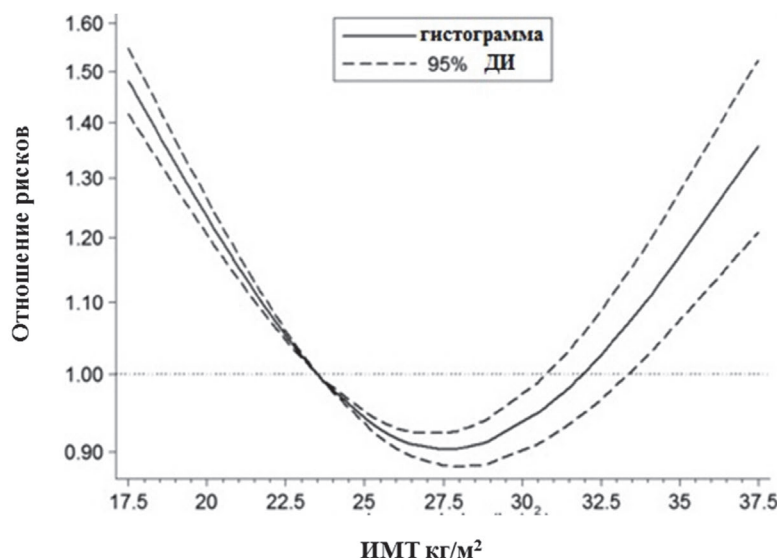


Рисунок 2 [59]. Отношение рисков смерти от всех причин для мужчин и женщин в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от ИМТ кг/м<sup>2</sup>. Winter, Jane E et al. "BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis." *The American journal of clinical nutrition* vol. 99,4 (2014): 875-90. doi:10.3945/ajcn.113.068122

6. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, et al. Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*. 2017;135(24):2357-2368. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687.
7. Han K, Park YM, Kwon HS, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008-2010. *PLoS One*. 2014;9(1):e86902. Published 2014 Jan 29. doi:10.1371/journal.pone.0086902.
8. Kara M, Kara Ö, Ceran Y, et al. SARcopenia Assessment in Hypertension: The SARAH Study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2023;102(2):130-136. doi:10.1097/PHM.0000000000002045.
9. Han P, Yu H, Ma Y, et al. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition. *Sci Rep*. 2017;7(1):9592. Published 2017 Aug 29. doi:10.1038/s41598-017-08488-8.
10. Wu X, Li X, Xu M, Zhang Z, He L, Li Y. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247617. Published 2021 Mar 4. doi:10.1371/journal.pone.0247617.
11. Bai T, Fang F, Li F, Ren Y, Hu J, Cao J. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):279. Published 2020 Aug 6. doi:10.1186/s12877-020-01672-y.
12. Ахмедов Т. А., Сагинбаев У. Р., Рукавишникова С. А., Локинская Л. С. Коморбидный фон патофизиологического взаимодействия саркопении и артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2022. — №4. С.1-10. [Akhmedov T.A., Saginbaev U.R., Rukavishnikova S.A., Lokinskaya L.S. Comorbid background of pathophysiological interaction of sarcopenia and arterial hypertension in elderly person. Current problems of health care and medical statistics. 2022;(4):1-10. (In Russ.)] doi:10.24412/2312-2935-2022-4-1-10.
13. Sun X, Dong C, Levin BE, et al. Systolic Blood Pressure and Cognition in the Elderly: The Northern Manhattan Study [published correction appears in *J Alzheimers Dis*. 2021;84(2):915]. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(2):689-699. doi:10.3233/JAD-210252.
14. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(11):1191-1194. doi:10.1093/gerona/59.11.1191.
15. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(3):501-509. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
16. Shang S, Li P, Deng M, Jiang Y, Chen C, Qu Q. The Age-Dependent Relationship between Blood Pressure and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study in a Rural Area of Xi'an, China. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159485. Published 2016 Jul 20. doi:10.1371/journal.pone.0159485.
17. Kritz-Silverstein D, Laughlin GA, McEvoy LK, Barrett-Connor E. Sex and Age Differences in the Association of Blood Pressure and Hypertension with Cognitive Function in the Elderly: The Rancho Bernardo Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(3):165-173. doi:10.14283/jpad.2017.6.
18. Kabayama M, Kamide K, Gondo Y, et al. The association of blood pressure with physical frailty and cognitive function in community-dwelling septuagenarians, octogenarians, and nonagenarians: the SONIC study. *Hypertens Res*. 2020;43(12):1421-1429. doi:10.1038/s41440-020-0499-9.
19. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):299-303. doi:10.1038/ajh.2010.236.
20. Huang CQ, Dong BR, Zhang YL, Wu HM, Liu QX, Flaherty JH. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. *Hypertens Res*. 2009;32(7):554-558. doi:10.1038/hr.2009.72.
21. Peltz CB, Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. Cognitive impairment in nondemented oldest-old: prevalence and relationship to cardiovascular risk factors. *Alzheimers Dement*. 2012;8(2):87-94. doi:10.1016/j.jalz.2011.02.008.
22. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63(2):245-251. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
23. de Menezes ST, Giatti L, Brant LCC, et al. Hypertension, Prehypertension, and Hypertension Control: Association With Decline in Cognitive Performance in the ELSA-Brasil Cohort. *Hypertension*. 2021;77(2):672-681. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080.
24. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. — 2011. — 3(1)-С. 27-33. [Parfenov V.A., Starchina Y.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2011-130.
25. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. // Терапевтический архив. — 2018. — 9 — С. 15-26. [Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavleeva E.E. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Therapeutic archive*. 2018;90(9):15-26. (In Russ.)].
26. Ерусланова К.А. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ортостатической гипотонии у супердолгожителей: предварительные результаты московского исследования 100-летних. // Артериальная гипертензия. — 2020. — 26(1) — С. 37-42. [Eruslanova K.A., Matchekhina L.V., Kotovskaya Y.V., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. Prevalence and coincidence of hypertension and orthostatic hypotension in pre- and centenarians and their effect on mortality: preliminary results of Moscow centenarian study. *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):37-42. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-1-37-42>.
27. Stessman J, Bursztyn M, Gershinsky Y, Hammerman-Rozenberg A, Jacobs JM. Hypertension and Its Treatment at Age 90 Years: Is There an Association with 5-Year Mortality? *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):277.e13-277.e19. doi:10.1016/j.jamda.2016.12.076.
28. van Vliet P, Westendorp RG, van Heemst D, de Craen AJ, Oleksik AM. Cognitive decline precedes late-life longitudinal changes in vascular risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):1028-1032. doi:10.1136/jnnp.2009.182519.
29. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):383-388. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01069.x.
30. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Как уровень артериального давления влияет на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей? // Артериальная гипертензия. — 2019. — 25(3) — С.232-245. [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. How does blood pressure level influence 5-year survival in the middle and late old age subjects? *Arterial Hypertension*. 2019;25(3):232-245. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-232-245>.
31. Odden MC, Rawlings AM, Arnold AM, et al. Patterns of Cardiovascular Risk Factors in Old Age and Survival and Health Status at 90. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2207-2214. doi:10.1093/gerona/glaa043.
32. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, et al. Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*. 2017;135(24):2357-2368. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687.
33. Александрия Я.Н., Милеева Л.В. Распространенность ожирения у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении. // Смоленский медицинский альманах. — 2020. — №1-С. 14-16. [Aleksanyan Ya.N. Mileeva L.V. The prevalence of obesity in elderly patients with senile astenia syndrome. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2019;(1): 14-16. (In Russ.)].

34. Ткачева О. Н. и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. // Российский кардиологический журнал. — 2020. — №10 — С. 168–178. [Tkacheva O.N., Vorob'eva N.M., Kotovskaya Yu.V., Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S., Silyutina M.V., Chernov A.V., Testova S.G., Ovcharova L.N., Selezneva E.V. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3985. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3985>
35. Yuan L, Chang M, Wang J. Abdominal obesity, body mass index and the risk of frailty in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2021;50(4):1118–1128. doi:10.1093/ageing/afab039.
36. Uchai S, Andersen LF, Hopstock LA, Hjärtåker A. Body mass index, waist circumference and pre-frailty/frailty: the Tromsø study 1994–2016. *BMJ Open*. 2023;13(2):e065707. Published 2023 Jan 23. doi:10.1136/bmjopen-2022-065707.
37. Strandberg TE, Sirola J, Pitkälä KH, Tilvis RS, Strandberg AY, Stenholm S. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(9):1155–1157. doi:10.1038/ijo.2012.83.
38. Boutin E, Natella PA, Schott AM, et al. Interrelations between body mass index, frailty, and clinical adverse events in older community-dwelling women: The EPIDOS cohort study. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1638–1644. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.023.
39. Zaslavsky O, Rillamas-Sun E, LaCroix AZ, et al. Association Between Anthropometric Measures and Long-Term Survival in Frail Older Women: Observations from the Women's Health Initiative Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(2):277–284. doi:10.1111/jgs.13930.
40. Dinu M, Colombini B, Pagliai G, et al. BMI, functional and cognitive status in a cohort of nonagenarians: results from the Mugello study. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(2):379–386. doi:10.1007/s41999-020-00417-9.
41. Säksjärvi K, Härkänen T, Stenholm S, et al. Probable Sarcopenia, Obesity, and Risk of All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of 4,612 Participants. *Gerontology*. 2023;69(6):706–715. doi:10.1159/000527804.
42. Hamer M, O'Donovan G. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: the English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(1):125–129. doi:10.3945/ajcn.117.152488.
43. Liu C, Wong PY, Chung YL, et al. Deciphering the «obesity paradox» in the elderly: A systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev*. 2023;24(2):e13534. doi:10.1111/obr.13534.
44. Liu C, Cheng KY, Tong X, et al. The role of obesity in sarcopenia and the optimal body composition to prevent against sarcopenia and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1077255. Published 2023 Mar 1. doi:10.3389/fendo.2023.1077255.
45. Yoo MC, Won CW, Soh Y. Association of high body mass index, waist circumference, and body fat percentage with sarcopenia in older women. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):937. Published 2022 Dec 5. doi:10.1186/s12877-022-03643-x.
46. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, et al. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112718. Published 2014 Nov 18. doi:10.1371/journal.pone.0112718.
47. Tai P, Yang S, Liu W, et al. Association of anthropometric and nutrition status indicators with cognitive functions in centenarians. *Clin Nutr*. 2021;40(4):2252–2258. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.004.
48. Zhou Y, Flaherty JH, Huang CQ, Lu ZC, Dong BR. Association between body mass index and cognitive function among Chinese nonagenarians/centenarians. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):517–524. doi:10.1159/000322110.
49. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):111–116. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01458.x.
50. Estrella-Castillo DF, Gómez-de-Regil L. Comparison of body mass index range criteria and their association with cognition, functioning and depression: a cross-sectional study in Mexican older adults. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):339. Published 2019 Dec 3. doi:10.1186/s12877-019-1363-0.
51. Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Исаев Р.И. и др. Распространенность когнитивных нарушений у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. — 2022. — №2 — С. 200–202. [Tkacheva O.N., Mkhitarayan E.A., Isaev R.I. et al. Rasprostranennost' kognitivnykh narushenij u lic pozhiлого, starcheskogo vozrasta i dolgozhitelej. Byulleten' Nacional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij. 2022;(2):200–202. (In Russ)] doi:10.24412/2226-079X-2022-12466.
52. Liu M, He P, Zhou C, et al. Association of waist-calf circumference ratio with incident cognitive impairment in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(4):1005–1012. doi:10.1093/ajcn/nqac011.
53. Ma W, Zhang H, Wu N, et al. Relationship between obesity-related anthropometric indicators and cognitive function in Chinese sub-urban-dwelling older adults. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258922. Published 2021 Oct 27. doi:10.1371/journal.pone.0258922.
54. Ерусланова К.А., Лузина А.В., Онучина Ю.С. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. // Российский кардиологический журнал. — 2021. — № 26(15), С. 29–34. [Eruslanova K.A., Luzina A.V., Onuchina Yu.S. et al. Cardiovascular system status of long-livers in Moscow: the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(15):4028. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4028>.
55. Lv YB, Liu S, Yin ZX, et al. Associations of Body Mass Index and Waist Circumference with 3-Year All-Cause Mortality Among the Oldest Old: Evidence from a Chinese Community-Based Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(8):672–678. e4. doi:10.1016/j.jamda.2018.03.015.
56. Liu S, Cao W, Li Z, et al. Association between different adiposity measures and all-cause mortality risk among centenarians: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2023;42(7):1219–1226. doi:10.1016/j.clnu.2023.04.023.
57. Lisko I, Tiainen K, Stenholm S, Luukkaala T, Hervonen A, Jylhä M. Body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio as predictors of mortality in nonagenarians: the Vitality 90+ Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(11):1244–1250. doi:10.1093/gerona/glr147.
58. Турушева А.В., Фролова Е.В. Влияние избыточного веса и ожирения на смертность у пожилых: результаты девятилетнего проспективного исследования ХРУСТАЛЬ. // Российский журнал гериатрической медицины. — 2021. — №1 — С. 44–52. [Turusheva A.V., Frolova E.V. Impact of overweight and obesity on mortality in older adults: results of a nine-year prospective the CRYSTAL study. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021;(1):44–52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-44-52>.
59. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):875–890. doi:10.3945/ajcn.113.068122.



# ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАЛЬКУЛЯТОРА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-22-29

УДК: 616-01

Арбатский М.С.\* , Баландин Д.Е., Мельницкая А.А.

*\*Автор, ответственный за переписку*

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

## Резюме

**Актуальность.** Анализ многочисленных данных клинических исследований за последние десятилетия выявил наличие закономерностей между определенными клиническими показателями и возрастом пациентов. Соответствие некоторых показателей, характерных для разного возраста, дало возможность различать возраст биологический и возраст паспортный. Эти наблюдения постепенно привели к созданию инструментов для определения биологического возраста — калькуляторов биологического возраста и «часов старения». В случае определения биологического возраста меньше паспортного делают вывод о том, что процесс старения у данного пациента протекает медленнее, и наоборот. Целью применения калькулятора биологического возраста в клинике является корректировка назначаемого лечения. Влияние результатов расчета калькулятора на объем и сроки оказываемой медицинской помощи со временем приведет к внедрению этого инструмента в клиническую практику, а также может повлиять на социальный статус пациента, поскольку калькулятор биологического возраста является методом проверки соответствия пенсионному возрасту. Это может привести к изменению структуры издержек государства на здравоохранение. Актуальность разработки и использования калькуляторов биологического возраста и «часов старения» обусловлена увеличивающейся с каждым годом долей людей пожилого возраста. Развитие медицины и появление новых подходов к продлению активного долголетия и борьбе с возраст-ассоциированными заболеваниями замедляют процессы старения, и биологический возраст имеет тенденцию к уменьшению по отношению к паспортному возрасту. Калькуляторы биологического возраста впоследствии могут быть внедрены в клиническую практику как инструмент для определения истинного (биологического) возраста с целью назначения адекватного лечения пациенту. Социальная значимость может заключаться в корректировке пенсионного возраста и продлении трудовой деятельности.

**Цель.** Целью работы является оценка влияния калькуляторов биологического возраста на экономию бюджетных средств и экономическое бремя здравоохранения от их внедрения в повседневную практику лечебных учреждений.

**Материалы и методы.** При подготовке публикации использовались зарубежные и отечественные источники, содержащие информацию экономического характера о влиянии активного долголетия и продлении продолжительности жизни на социально-экономические показатели.

**Результаты.** Внедрение калькуляторов биологического возраста в медицинские учреждения имеет значительное влияние на экономические показатели и эффективность здравоохранения. В целом результаты исследований подтверждают, что использование калькуляторов биологического возраста в медицинской практике приводит к улучшению экономических показателей лечебных учреждений, снижая затраты, повышая эффективность и улучшая качество обслуживания пациентов.

**Заключение.** Использование калькуляторов биологического возраста может существенно повлиять на экономику, так как они помогают планировать здоровьесберегающие программы и снижать медицинские расходы. Это способствует улучшению общественного здоровья и производительности труда, а также снижает социальные издержки и улучшает качество жизни населения.

**Ключевые слова:** калькулятор биологического возраста; часы старения; экономический эффект; активное долголетие; увеличение продолжительности жизни.

**Для цитирования:** Арбатский М.С., Баландин Д.Е., Мельницкая А.А. Экономическая эффективность калькулятора биологического возраста. *Проблемы геронауки*. 2024; 1(5): 22–29. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-22-29

## COST-EFFECTIVENESS OF THE BIOLOGICAL AGE CALCULATOR

Arbatskiy M.S. \*, Balandin D.E., Melnitskaia A.A.

*\*Corresponding author*

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

### Abstract

**Relevance.** The analysis of numerous data from clinical studies over the last decades has revealed regularities between certain clinical parameters and patient age. The correspondence between certain indicators characteristic of different age groups has made it possible to differentiate between biological age and chronological age. These observations have led to the development of tools for calculating biological age such as biological age calculators and aging clocks. If the biological age is lower than the chronological age, it indicates that the aging process is lower in a given individual, and vice versa. Biological age calculators are used in clinics to adjust treatment plans. The results of these calculations will eventually lead to their introduction into clinical practice and may also influence the social status of patients as a method for checking compliance with retirement age regulations. This may lead to changes in the structure of the state's healthcare costs. The relevance of developing and using of biological age and aging clock calculators is due to the increasing proportion of older people each year. The development of medicine and the emergence of new approaches to prolonging active longevity and fighting age-related diseases slows down the aging process and reduces biological age in relation to passport age. Biologic age calculator could later be introduced into clinical practice as a tool to determine



true (biological) age in order to provide appropriate treatment for patients. Social significance may lie in adjusting retirement age and extending labor activity.

**Aim.** The aim of the paper is to assess the impact of introducing tools such as biological age calculator and aging clock into the daily practice of health care institutions, on the economic burden of healthcare and budgetary savings.

**Materials and methods.** Foreign and domestic sources containing information of economic nature on the impact of active longevity and life expectancy extension on socio-economic indicators were used in the preparation of this publication.

**Results.** The introduction of biological age calculators in medical institutions has a significant impact on economic indicators and the efficiency of health care. Generally, research results confirm that the use of biological age calculators leads to improved performance in terms of economic indicators, reduced costs, increased efficiency, and improved quality of patient care in medical practice.

**Conclusion.** The use of biological age calculators has a significant impact on the economy. They help to plan health-saving programmes and reduce medical costs, which improves public health, labour productivity, and reduces social costs, while improving the quality of life for the population.

**Keywords:** age calculator; aging clock; economic effect; active longevity; increased life expectancy.

**For citation:** Arbatskiy M.S., Balandin D.E., Melnitskaia A.A. Cost-effectiveness of the biological age calculator. *Problems of Geroscience*. 2024; 1(5): 22–29. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2024-22-29

## ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни и растущее внимание к биологическому и здоровому старению ставят ряд важных вопросов как перед учеными-медиками, так и перед экономистами. Что предпочтительнее — сделать жизнь более здоровой за счет снижения заболеваемости или более продолжительной за счет продления жизни? Каковы преимущества целенаправленной борьбы со старением по сравнению с усилиями по искоренению конкретных заболеваний? Сокращение заболеваемости, улучшающее качество жизни, более ценно, чем дальнейшее увеличение продолжительности жизни, и борьба со старением дает потенциально большую экономическую выгоду, чем искоренение отдельных заболеваний. Замедление старения, увеличивающее продолжительность жизни на 1 год, стоит 38 трлн долларов США, а на 10 лет — 367 трлн долларов США. В конечном счете, чем больший прогресс достигнут в улучшении старения, тем выше ценность дальнейших улучшений [1].

Экономическая ценность целенаправленного воздействия на старение велика, поскольку замедление старения приводит к взаимодополняемости здоровья и продолжительности жизни, влияет на большое количество заболеваний в связи с ростом распространенности сопутствующих возрастных заболеваний и создает синергетический эффект, обусловленный конкурирующими рисками. Очень важно, что

замедление старения приводит к возникновению «добродетельного круга», в котором порождается спрос на дальнейшее замедление старения. Этот «добродетельный круг» возникает потому, что выгоды общества от отсрочки старения растут с увеличением среднего возраста общества, повышением качества жизни в пожилом возрасте и зависят от количества пожилых людей. Это придает целенаправленному воздействию на старение особую динамику по сравнению с лечением конкретных заболеваний, при котором выгода уменьшается после открытия успешных методов лечения.

Стареют все, но не все стареют одинаково. При рассмотрении индивидуального состояния пожилых людей замечено, что люди одного хронологического возраста могут разительно отличаться по восприимчивости к возраст-ассоциированным заболеваниям, общему физиологическому и психическому состоянию [2]. Это отражает различия в скорости старения у индивидуумов и называется биологическим возрастом (БВ).

Основным фактором риска развития таких заболеваний, как дегенерация желтого пятна, диабет 2 типа, атеросклероз, рак, заболевания легких, болезнь Альцгеймера, остеопороз и артрит, является старение [2]. Причиной этому становятся нарушения, возникающие на клеточном уровне, которые и приводят к физиологическим изменениям [2]. Когнитивные

способности человека также снижаются с возрастом, но это в большей степени касается подвижного интеллекта, включающего в себя скорость обработки информации, рабочую и долговременную память [2]. С возрастом части организма стареют не одинаково, наблюдается снижение связности и функциональности компонентов тела, что делает организм менее крепким и устойчивым [3].

Пол, образ жизни, генетические факторы и факторы окружающей среды влияют на функциональное снижение с возрастом и во многом определяют отличие биологического возраста от хронологического [4, 5]. Хотя хронологический возраст и является главным фактором увеличения заболеваемости и смертности, биологический возраст может обеспечить более точную оценку степени старения человека и потенциально дать ощутимый результат для достижения здорового старения, оказать помощь в предупреждении, лечении возрастных заболеваний, а также прогнозировании смертности.

Важно выявить генетические факторы и факторы окружающей среды, которые определяют скорость старения человека. Для этого необходимы способы точного установления биологического возраста организма.

Определение биологического возраста основано на выявлении различного рода биомаркеров старения, которые представляют собой количественно измеримые показатели организма, закономерно изменяющиеся с возрастом человека и позволяющие установить более точный прогноз продолжительности жизни, чем хронологический возраст. Нет общепринятого определения биомаркеров старения, но предложены критерии, которым они должны соответствовать [6, 7]:

- должны отслеживать основной процесс, лежащий в основе процесса старения, а не последствия болезни;
- должны иметь возможность многократного тестирования без причинения вреда человеку;

– должны работать на людях и лабораторных животных, что позволит проводить предварительное изучение на животных.

На сегодняшний день не достигнут консенсус в способе определения биологического возраста, существует множество методик для его определения, базирующихся на различных биомаркерах старения, которыми могут выступать длина теломер, транскриптомика, протеомика, метаболомика и метилирование ДНК [6] (табл. 1). От выбора биомаркеров и методов статистики зависит полученный результат биологического возраста индивидуума.

Метилирование ДНК на сегодняшний момент выступает наиболее универсальным методом определения биологического возраста, дающим адекватные результаты, но этот метод остается малодоступным [7]. В связи с чем продолжаются поиски более доступных и эффективных альтернатив.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить экономическую эффективность использования калькулятора биологического возраста в контексте здравоохранения и профилактики заболеваний, определить потенциальную экономию средств и улучшение качества жизни населения за счет своевременного выявления рисков состояния здоровья и оптимизации стратегий медицинского обслуживания. Цель предполагает анализ затрат и выгод, связанных с внедрением калькулятора биологического возраста, а также изучение возможностей его использования для повышения эффективности здравоохранительных программ и снижения финансовых нагрузок на систему здравоохранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Старение населения — проблема, охватывающая экономики с совокупной долей 78% мирового ВВП. Мировой рост трудоспособного населения замедляется. Это приводит не только к росту демографической

Таблица 1.

Виды калькуляторов биологического возраста

Автор калькулятора и название	Краткое описание	MAE (Средняя абсолютная ошибка)
Эпигенетические часы [8] (Стив Хорват, 2013)	Мультиканальные эпигенетические часы на основе 8000 образцов из 51 типа тканей и клеток	3,6 года
Транскриптомные часы [9] (Полина Мамошина, 2018)	Модель машинного обучения на данных транскриптома скелетных мышц человека	6,24 года
Микробиомные часы [10] (Федор Галкин, 2018)	Глубокие микробиомные часы на основе микробиологических профилей 3663 образцов микробиома здоровых людей	5,9 года
Метаболические часы [11] (Эрик ван дер Аккен, 2020)	Модель часов метаболического возраста на основе данных о метаболизме крови	7,3 года
Транскриптомные часы [12] (Николас Хольцчек, 2021)	Глубокая нейронная сеть, позволяющая прогнозировать возраст на основе данных транскриптома эпидермального слоя кожи человека	4,71 года

нагрузки (числа пенсионеров и детей по отношению к работающим), но и старению самой рабочей силы. Доля работников 55–64 лет в мире с текущих 13% возрастет за следующее 10-летие до 15% против стабильных 10% в предыдущие пять десятков лет. В России в 2030 году пенсионеров будет больше, чем детей. Замедление экономического роста приведет к снижению роста доходов населения и уровня жизни. Быстрый экономический рост второй половины XX века основывался на двух факторах: росте доли трудоспособного населения и повышении производительности труда. Теперь поддержать рост экономики возможно только за счет более интенсивной производительности. Чтобы компенсировать эффект от старения и обеспечивать социальные и долговые обязательства, среднемировая производительность труда должна ускориться в 1,8 раза до 3,3%.

Старение населения ограничивает рост производительности в силу снижения уровня инноваций, более медленных темпов распространения технологий. Производительность работника меняется в течение его жизни: накапливается опыт, устаревают знания, возраст влияет на физическое и умственное состояние. Смягчить влияние старения населения на экономику можно мерами госполитики — увеличить долю госрасходов на исследования и разработки, стимулировать переобучение, ускорить внедрение технологических инноваций. В России за последние 50 лет численность занятого населения возросла на 20%, в следующие 50 лет — снизится на 29%, исходя из максимальной экономической активности и минимальной безработицы. Если производительность труда не увеличится, то среднегодовой прирост экономики упадет на 60%, с 1,6 до 0,6%. Замедлить сокращение общей занятости можно, стимулируя занятость молодежи и пожилых. Повысить производительность труда можно поддержкой переобучения работников, перемещения рабочей силы из низкопроизводительных секторов в высокопроизводительные, географической и отраслевой мобильности. По расчетам Всемирного банка, старение населения затормозит потенциал роста экономики России на ближайшие 15 лет до 1,3%. Политика повышения занятости молодых и пожилых когорт способна увеличить этот потенциал в 1,5 раза до 1,9%. Она предполагает комплексные меры в сфере здравоохранения (акцент на превентивную медицину), образования (включая досуг дошкольников для роста занятости молодых матерей), трудовой и социальной сферах (сокращение гендерных разрывов в оплате труда, замена длинных декретных отпусков краткими, но хорошо оплачиваемыми), а также стимулирование предприятий к внедрению политики занятости пожилых (гибкий график, учет физических возможностей).

Для того чтобы оценить эффект от внедрения калькуляторов биологического возраста в клиническую практику, необходимо обладать информацией о численности населения, распределении по возрасту, численности пенсионеров (табл. 2).

Таблица 2.

### Распределение населения по возрастным группам [13]

Возрастная группа	Количество человек (тыс.)
60–64	10 320
65–69	8558
70 и более	14 793

Общий объем расходов федерального бюджета на 2023 год — 29 трлн рублей. На Министерство здравоохранения было направлено 664 млрд рублей, что составляет около 2,3%. Согласно данным федеральной службы государственной статистики, численность населения на 2023 год 146,4 млн, из которых около 35,5 млн (или 23,5%) составляют люди старше 60 лет [14]. При этом большую часть составляет группа в возрасте старше 70 лет.

Численность пенсионеров, состоящих на учете в системе Пенсионного фонда Российской Федерации на 2022 год, составляла 42 007 тыс. человек, из них по старости 34 638 тыс. человек, а средний размер назначенных пенсий по старости составил 18 084,8 руб. [15]. За 2023 год число российских пенсионеров выросло на 1,1 млн, а за 2024 год — еще на 569 тыс. Такая динамика ожидается впервые с начала пенсионной реформы, в том числе за счет жителей новых регионов [16]. В результате за два года количество пенсионеров, получающих пенсии через территориальные органы Соцфонда, вырастет с 41,78 млн до 43,47 млн человек — максимума с 2019 года.

### Влияние старения на макроэкономические процессы

Можно выделить несколько механизмов влияния старения населения на экономический рост стран. Происходит снижение предложения труда вследствие изменения демографической структуры — сокращения доли трудоспособного населения и роста доли пожилых людей; это ведет к снижению производительности труда и росту демографической нагрузки на трудоспособное население.

Совокупные сбережения могут сокращаться по мере увеличения доли пожилых в населении, снижая таким образом средства для инвестиций, а следовательно, и темпы экономического роста. Это связано с тем, что пожилые обычно сберегают меньше, чем люди трудоспособного возраста.

Происходит изменение модели потребления, сокращение потребительских расходов, что оказывает влияние на цены товаров и услуг и темпы инфляции. По оценкам МВФ, старение населения сопровождается дефляционным давлением, поскольку снижается совокупный спрос; при этом монетарная политика становится менее эффективной, так как спрос пожилой когорты менее чувствителен к изменению ставки процента.

Возрастают расходы на пенсионную систему, здравоохранение и социальную защиту, что в совокупности с сокращением базы начисления страховых взносов создает существенную нагрузку на бюджет страны, в том числе потенциально это может привести к росту соотношения государственного долга к ВВП и неустойчивости бюджета, формируя т. н. межвременной бюджетный разрыв. По расчетам ОЭСР, в отсутствие изменений политики старение населения может увеличить размер госдолга в среднем на 180% ВВП в странах с развитой экономикой и на 130% ВВП — с развивающейся в течение следующих трех десятилетий.

В существующих реалиях важно понимать, что старение населения — это не только демографический процесс с экономическими последствиями, но и комплексный социальный феномен, открывающий новые возможности в различных сферах, включая сферу потребления, образа и качества жизни, образования, экономической, социальной и политической активности. При грамотной политике государства увеличение продолжительности жизни, а значит, более длительная экономическая активность людей может стать дополнительным стимулом экономического роста.

Содействие развитию обучения и переобучения взрослых и создание условий для занятости на рынке труда важно для стимулирования продолжения трудовой активности после наступления пенсионного возраста. Комплекс мер может включать предоставление государством налоговых льгот и субсидий работодателям, принимающим на работу работников пожилого возраста и обучающим, переобучающим этих работников, а также создание самими работодателями гибких рабочих графиков, включая частичную занятость. Все эти меры в конечном итоге потенциально стимулируют производительность труда, рост которой обеспечивает увеличение темпов экономического роста.

Россия уже предприняла ряд мер, чтобы снизить давление старения населения на темпы экономического роста и устойчивость бюджета. Повышен возраст выхода на пенсию, вместо условно-накопительной введена балльная система начисления выплат, предполагающая увеличение размера пенсии при выходе на пенсию позднее законодательно установленного возраста и стимулирующая работать после наступления пенсионного возраста. В ближайшее время в РФ планируется внедрить гарантированный пенсионный план, который может придать новый импульс развитию системы негосударственного пенсионного обеспечения. Для того чтобы эта мера оказалась действенной, необходимо создать конкурентный и прозрачный рынок пенсионных услуг, на котором основную роль будут играть негосударственные пенсионные фонды, не связанные с государством.

В одном из исследований были оценены медицинские расходы и использование медицинских услуг за 10 лет, с 2009 по 2019 годы, для 276 723 взрослых по базе данных когорты медицинских осмотров Национальной службы медицинского страхования

(NHIS). Для измерения биологического возраста использовали 12 клинических показателей, а в качестве переменных для медицинских расходов и использования медицинской помощи — общие годовые медицинские расходы, общее годовое количество амбулаторных дней, общее годовое количество дней пребывания в стационаре и среднегодовой рост медицинских расходов. В исследовании были получены следующие результаты. Чем больше разница между биологическим и паспортным возрастом, тем значительнее увеличиваются общие годовые медицинские расходы, общее годовое количество амбулаторных дней и общее годовое количество дней в больнице. Примечательно, что при увеличении разницы между биологическим и паспортным возрастом у женщин годовые медицинские расходы увеличиваются в 1,95 раза по сравнению с мужчинами. Это означает, что разница между биологическим и паспортным возрастом оказывает большее влияние на увеличение годовых медицинских расходов женщин, чем мужчин. При увеличении разницы между биологическим и паспортным возрастом годовое количество дней амбулаторного лечения и годовое количество дней пребывания в стационаре у женщин увеличивается в 2,73 раза и 3,29 раза по сравнению с мужчинами соответственно. Это можно интерпретировать так: разница между биологическим и паспортным возрастом оказывает большее влияние на женщин, чем на мужчин, с точки зрения увеличения общего годового количества амбулаторных дней и общего годового количества дней пребывания в больнице [17].

### **Влияние калькуляторов биологического возраста на систему страхования**

Увеличение численности пенсионеров приводит к увеличению нагрузки на пенсионную систему, только если не сопровождается соответствующим увеличением числа занятых, с заработных плат которых выплачиваются страховые взносы. Бюджет СФР на 2024 год сформирован с дефицитом в сумме 234 млрд руб. при доходах в сумме 16 трлн руб. и расходах в 16,2 трлн руб. Из них доходы по обязательно-му пенсионному страхованию составят 10,5 трлн руб., а расходы — 10,8 трлн [18]. В области страхования калькуляторы биологического возраста могут стать мощным инструментом для определения страховых премий и рисков. Они позволят страховым компаниям оценивать реальное здоровье клиента и, соответственно, устанавливать более точные условия страхования. Это поможет снизить риски и страховые выплаты для компаний, а также создать возможность для более справедливого ценообразования на страховые продукты.

Калькуляторы биологического возраста могут оказать значительное влияние на систему страхования. Во-первых, они могут помочь страховым компаниям более точно оценить риск у потенциальных клиентов. Калькуляторы биологического возраста позволяют оценить состояние здоровья клиента, его



образ жизни и наследственные факторы, что позволяет более правильно определить страховые тарифы. Во-вторых, использование калькуляторов биологического возраста может способствовать более внимательному отношению граждан к своему здоровью и улучшению образа жизни. Это, в свою очередь, может привести к уменьшению затрат на медицинское обслуживание и страховые выплаты для страховых компаний. Однако, возможно, возникнут определенные сложности при использовании калькуляторов биологического возраста в системе страхования. Например, клиенты могут специально пытаться обмануть калькулятор, чтобы получить более низкие страховые тарифы. Также могут возникнуть вопросы о точности и надежности данных, используемых калькуляторами в расчетах. В целом использование калькуляторов биологического возраста может быть полезным инструментом для страховых компаний и помогать им более эффективно оценивать риски и рассчитывать страховые тарифы.

### **Влияние калькуляторов биологического возраста на пенсионное обеспечение**

Согласно федеральному закону, право на страховую пенсию по старости имеют лица, достигшие возраста 65 и 60 лет (соответственно мужчины и женщины) [19].

Калькуляторы биологического возраста могут иметь большое значение в планировании пенсионного обеспечения. Путем оценки ожидаемой продолжительности жизни и потребности в сбережениях для достойной пенсии, этот инструмент поможет людям и пенсионным фондам делать более точные расчеты и принимать обоснованные решения об инвестициях. Это может существенно повлиять на финансовое благополучие людей в пожилом возрасте и уменьшить финансовое бремя для государственных пенсионных систем.

Калькуляторы биологического возраста могут оказывать влияние на пенсионное обеспечение, поскольку они способны оценить состояние здоровья человека и его ожидаемую продолжительность жизни. Исходя из этих данных, страховые компании и пенсионные фонды могут рассчитать стоимость и размер пенсионных выплат. Если калькулятор показывает, что биологический возраст человека меньше его хронологического возраста, это может означать, что человек имеет хорошее здоровье и может рассчитывать на долгую жизнь. В таком случае пенсионные выплаты могут быть увеличены, поскольку страховая компания ожидает, что человек будет получать пенсию на протяжении длительного времени. Наоборот, если калькулятор показывает, что биологический возраст превышает хронологический, это может указывать на проблемы со здоровьем и более низкую ожидаемую продолжительность жизни. В этом случае пенсионные выплаты могут быть уменьшены, чтобы компенсировать риск досрочной смерти. Таким образом, калькуляторы биологического возраста могут быть важным инструментом при определении размера пенсионного

обеспечения, помогать участникам пенсионных программ планировать свои финансы на пенсии.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

В статье рассмотрена важность внедрения калькуляторов биологического возраста в медицинские учреждения и их потенциальный экономический эффект. Этот инструмент может значительно улучшить оценку здоровья пациентов, предоставив врачам исчерпывающую информацию о физиологическом состоянии человека и его потенциальных рисках возрастных заболеваний. Внедрение калькуляторов биологического возраста может иметь несколько позитивных последствий для экономики и здравоохранения. Во-первых, они могут помочь в оптимизации медицинских процессов, направленных на предотвращение возрастных заболеваний и улучшение общего здоровья населения. Это может привести к сокращению расходов на лечение и реабилитацию пациентов, что в свою очередь снизит бремя на здравоохранение и повысит производительность труда. Кроме того, использование калькуляторов биологического возраста может способствовать развитию индивидуализированной медицины и предоставлению персонализированных рекомендаций по уходу за здоровьем. Это может сократить количество ненужных медицинских процедур и снизить вероятность осложнений лечения. Однако для оценки реального экономического эффекта внедрения калькуляторов биологического возраста необходимо провести дополнительные исследования. Это включает в себя анализ затрат на разработку и внедрение таких систем, оценку потенциальных сбережений и экономических выгод от их использования, а также оценку влияния на качество жизни и продолжительность жизни пациентов. Таким образом, внедрение калькуляторов биологического возраста может быть ключевым шагом в улучшении здравоохранения и экономического развития, но требует дальнейших исследований и оценки для полного понимания его потенциального влияния.

### **ВЫВОДЫ**

Внедрение калькуляторов биологического возраста может оказать значительное влияние на экономику различных отраслей. Определение биологического возраста позволяет эффективнее планировать программы здоровья и профилактики заболеваний, что в свою очередь снижает затраты на медицинское обслуживание и повышает производительность труда. Кроме того, использование калькуляторов биологического возраста способствует повышению осведомленности населения о состоянии здоровья, что ведет к более ответственному отношению к здоровью. Таким образом, внедрение калькуляторов биологического возраста может оказать значительное влияние на экономику различных отраслей. В итоге это может привести к уменьшению социальных издержек и повышению качества жизни общества в целом.



## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Источники финансирования.** Источники финансирования отсутствуют.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи «Экономическая эффективность калькулятора биологического возраста».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scott, A.J., Ellison, M. & Sinclair, D.A. The economic value of targeting aging. *Nat Aging* 1, 616–623 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00080-0>
2. Moskalev, A. Introduction In: A Moskalev, editor. *Biomarkers of human aging*, vol. 10. New York: Healthy Ageing and Longevity. Springer International Publishing (2019)
3. Jin S, Li C, Cao X, Chen C, Ye Z, Liu Z. Association of life-style with mortality and the mediating role of aging among older adults in China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;98:104559. doi:10.1016/j.archger.2021.104559
4. Sprott RL. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Exp Gerontol*. 2010;45(1):2-4. doi:10.1016/j.exger.2009.07.008
5. Johnson TE: Recent results: biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. 2006; 41(12): 1243–6
6. Mitnitski A, Collerton J, Martin-Ruiz C, et al. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing. *BMC Med*. 2015;13:161. Published 2015 Jul 13. doi:10.1186/s12916-015-0400-x
7. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29-36. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046
8. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115
9. Mamoshina P, Volosnikova M, Ozerov IV, Putin E, Skibina E, Cortese F, Zhavoronkov A. Machine Learning on Human Muscle Transcriptomic Data for Biomarker Discovery and Tissue-Specific Drug Target Identification. *Front Genet*. 2018 Jul 12;9:242. doi: 10.3389/fgene.2018.00242
10. Galkin F, Mamoshina P, Aliper A, Putin E, Moskalev V, Gladyshev VN, Zhavoronkov A. Human Gut Microbiome Aging Clock Based on Taxonomic Profiling and Deep Learning. *iScience*. 2020 Jun 26;23(6):101199. doi: 10.1016/j.isci.2020.101199
11. van den Akker EB, Trompet S, Barkey Wolf JJH, Beekman M, Suchiman HED, Deelen J. et al., Metabolic Age Based on the BBMRI-NL 1H-NMR Metabolomics Repository as Biomarker of Age-related Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Oct;13(5):541-547. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002610
12. Holzschek N, Falckenhayn C, Söhle J, Kristof B, Siegner R, Werner A, Schössow J, Jürgens C, Völzke H, Wenck H, Winnefeld M, Grönniger E, Kaderali L. Modeling transcriptomic age using knowledge-primed artificial neural networks. *NPJ Aging Mech Dis*. 2021 Jun 1;7(1):15. doi: 10.1038/s41514-021-00068-5
13. Сайт Росстата. Статистика — Официальная статистика — Население — Демография — Численность и состав населения — Распределение населения по возрастным группам
14. Численность населения российской федерации по полу и возрасту на 1 января 2023 года: статистический бюллетень / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М. 2023
15. Сайт Росстата. Статистика — Официальная статистика — Население — Уровень жизни — Социальное обеспечение и социальная помощь — Основные показатели пенсионного обеспечения, численность пенсионеров и средний размер назначенных пенсий по видам пенсионного обеспечения и категориям пенсионеров
16. Проект бюджета Социального фонда (СФР) на 2024 год и плановый период 2025 и 2026 годов
17. Bae C-y, Kim B-s, Cho K-h, Kim I-h, Kim J-h, Kim J-h (2023) 10-year follow-up study on medical expenses and medical care use according to biological age: National Health Insurance Service Health Screening Cohort (NHIS-HealS 2002~2019). *PLoS ONE* 18(3): e0282466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282466>
18. Федеральный закон от 27.11.2023 N 542-ФЗ «О бюджете Фонда пенсионного и социального страхования Российской Федерации на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов»
19. Федеральный закон от 28.12.2013 N 400-ФЗ (ред. от 28.12.2022) «О страховых пенсиях»

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

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 настоящее время существуют неопровержимые доказательства, свидетельствующие о недостаточном качестве статей о рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). При отсутствии понятных для читателей статей сложно судить о надежности и достоверности результатов исследований, трудно извлекать информацию для систематических обзоров. Недавние методологические анализы указывают на то, что недостатки при составлении статьи и дизайна связаны с систематическими ошибками при оценке эффективности лечения. Такие ошибки наносят серьезный ущерб РКИ, которые считаются золотым стандартом для оценки вмешательств из-за их способности минимизировать или избежать необъективности.

Группой ученых и редакторов разработано заявление CONSORT (Консолидированные (общие) стандарты предоставления результатов об исследованиях) для улучшения качества представления информации о РКИ. Многие ведущие медицинские журналы и крупные редакционные группы одобрили стандарты CONSORT. Руководство CONSORT облегчает критическую оценку и интерпретацию РКИ.

В этом номере мы публикуем первую часть перевода документа CONSORT.

**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 I. *Проблемы геронауки*. 2024; 1(5): 30–54.

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

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

Overwhelming evidence shows the quality of reporting of randomised controlled trials (RCTs) is not optimal. Without transparent reporting, readers cannot judge the reliability and validity of trial findings nor extract information for systematic reviews. Recent methodological analyses indicate that inadequate reporting and design are associated with biased estimates of treatment effects. Such systematic error is seriously damaging to RCTs, which are considered the gold standard for evaluating interventions because of their ability to minimise or avoid bias. A group of scientists and editors developed the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement to improve the quality of reporting of RCTs. Many leading medical journals and major international editorial groups have endorsed the CONSORT statement. The CONSORT statement facilitates critical appraisal and interpretation of RCTs. In this issue we publish the first part of the translation of the CONSORT document.

**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 I. *Problems of Geroscience*. 2024; 1(5): 30–54.

### «Вся медицина зависит от прозрачности статей клинических исследований»

Хорошо разработанные и должным образом проведенные клинические исследования предоставляют наиболее достоверные доказательства эффективности медицинских вмешательств, но исследования с неадекватными методами связаны с систематической ошибкой, особенно в преувеличении оценки эффектов лечения. Субъективные результаты плохо разработанных и зарегистрированных исследований могут привести к принятию ошибочных решений на всех уровнях оказания медицинской помощи, от лечения конкретного пациента до формирования национальной политики общественного здравоохранения.

Критическая оценка качества клинических исследований возможна в том случае, если в опубликованных статьях представлены точные и подробные описания дизайна, выполнение и анализ данных РКИ. Однако такие отчеты, отнюдь не являясь прозрачными, часто представляют неполную информацию о РКИ [6–9], что усугубляет проблемы, связанные с плохой методологией [10–15].

## НЕПОЛНОЕ И НЕТОЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ОТЧЕТАХ

Во многих обзорах отмечены недостатки статей о результатах клинических исследований. Например, информация о методе, использованном в исследовании для распределения участников по группам

сравнения, была представлена только у 21% из 519 исследований, указанных в PubMed в 2000 году [16], и только у 34% из 616 — в 2006 году [17]. Также только 45% клинических исследований, указанных в PubMed в 2000 году [16], и 53%, указанных в 2006 году [17], определили первичную и конечную точку, и только 27% в 2000 и 45% в 2006 году сообщили о расчете размера выборки. Отчетность о РКИ не только часто бывает неполной, но также иногда неточной. Из 119 статей, в которых говорится, что все участники были включены в окончательный анализ в составе тех групп, в которые они были включены изначально, 15 (13%) исключали пациентов или не анализировали всех пациентов, как это было указано [18]. Во многих других обзорах было обнаружено, что недостатки распространены в статьях специализированных журналов [16, 19], а также в журналах, изданных на других языках, кроме английского [20, 21].

Правильная рандомизация снижает погрешность отбора при включении в исследование и является важнейшим компонентом высокого качества РКИ [22]. Успешная рандомизация зависит от двух этапов: 1) генерация непредсказуемой последовательности распределения участников и 2) сокрытие этой последовательности от исследователей, регистрирующих участников (вставка 1) [2, 23].

К сожалению, несмотря на важную роль, информация о методах, используемых для распределения участников исследования по группам вмешательства, как правило, представляется недостаточно. Например, 5% из 206 статей, опубликованных в журналах по акушерству и гинекологии как

рандомизированные контролируемые исследования, не были по-настоящему рандомизированы [23]. Эта оценка является заниженной, поскольку большинство статей в настоящее время не содержат адекватную информацию о методах распределения участников исследования [20, 23, 30–33].

## УЛУЧШЕНИЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ЗАЯВЛЕНИЕ CONSORT

Ребекка ДерСимонян и ее коллеги предположили, что «редакторы журналов могли бы значительно улучшить статьи о клинических исследованиях, предоставив авторам перечень пунктов, которые должны строго выполняться» [34]. В начале 1990-х две группы редакторов журналов, исследователей и методологов независимо друг от друга опубликовали рекомендации по составлению отчетов об исследованиях [35, 36]. В последующей редакционной статье Ренни призвал две группы встретиться и разработать общие рекомендации [37]; результатом стало заявление CONSORT (Консолидированные (единые/общие) стандарты представления отчетов об исследованиях) [38].

Заявление CONSORT (в дальнейшем CONSORT) содержит контрольный список основных вопросов, которые должны быть включены в статьи о результатах РКИ, и схему документирования потока участников в ходе исследования (схема проведения исследования). CONSORT предназначен для статей о РКИ с двумя группами параллельных дизайнов. Большая часть CONSORT также применима к более широкому классу дизайнов исследований, таких как исследования эквивалентности, факториальные, кластерные и перекрестные исследования. Были опубликованы дополнения к контрольному списку CONSORT для статей об исследованиях с некоторыми из этих дизайнов [39–41], а также для статей определенных типов данных (вред [42]), типов вмешательств (немедикаментозное лечение [43], нетрадиционные вмешательства [44]) и аннотаций [45].

Цель CONSORT — предоставить авторам рекомендации о том, как улучшить предоставление результатов об их исследованиях. Статьи об исследованиях должны быть четкими, полными и прозрачными. Читатели, рецензенты и редакторы журналов также могут использовать CONSORT, который может помочь им критически оценивать и интерпретировать статьи РКИ. Однако CONSORT не предназначается для использования в качестве инструмента оценки качества исследований. Скорее содержание CONSORT сосредоточено на элементах, связанных с внутренней и внешней валидностью испытаний. Многие элементы, четко не упомянутые в CONSORT, также должны быть включены в статью, например информация об одобрении исследования комитетом по этике, получение информированного согласия от участников и, где это уместно, о существовании комитета

### **Вставка 1. Распределение участников исследования по группам лечения. Рандомизация: принципы и особенности**

Метод, используемый для распределения участников исследования по группам вмешательств, является важным аспектом дизайна клинического исследования. Случайное распределение, которое регулярно успешно используется в исследованиях на протяжении более 50 лет [24], является предпочтительным методом. Рандомизация имеет три основных преимущества [25]. Во-первых, при правильном применении устраняет систематическую ошибку отбора, уравнивая известные и неизвестные прогностические факторы при распределении в группы лечения. Без рандомизации сравнение лечебных вмешательств может оказаться предвзятым, сознательно или нет, из-за назначения определенным участникам определенного типа лечения. Во-вторых, случайное распределение позволяет использовать теорию вероятностей для выражения степени правдоподобия того, что любая разница в результатах между группами вмешательств просто отражает случайность [26]. В-третьих, случайное распределение в некоторых ситуациях способствует тому, чтобы исследователи, участники и эксперты, оценивающие исходы, не знали об идентичности лечения, возможно, за счет использования плацебо, что снижает вероятность возникновения систематических ошибок после назначения лечения [27]. Из этих трех преимуществ снижение систематических ошибок при включении участников в исследование обычно является наиболее важным [28].

Успешная рандомизация на практике зависит от двух взаимосвязанных аспектов — адекватного создания непредсказуемой последовательности распределения участников в группы исследования и сокрытия этой последовательности до тех пор, пока не произойдет назначение вмешательства [2, 23]. Ключевой вопрос заключается в том, известна ли или предсказуема эта система распределения для лиц, участвующих в отнесении участников к той или иной группе сравнения [29]. Таким образом, система распределения лечения должна быть настроена так, чтобы человек, проводящий включение пациентов, не знал заранее о том, какое лечение получит следующий участник. Этот процесс называется сокрытием распределения [2, 23]. Надлежащее сокрытие распределения участников в группы вмешательства является фактором, способствующим сокрытию информации о предстоящих назначениях пациентам, тогда как эффективная случайная последовательность предотвращает безошибочное прогнозирование будущих назначений, основываясь на информации о предыдущих назначениях.



по безопасности и мониторингу данных. Кроме того, должны быть представлены надлежащим образом и другие аспекты испытаний, такие как информация, необходимая для анализа эффективности затрат и оценки качества жизни [46–48].

С момента публикации в 1996 году CONSORT поддерживали более 400 журналов ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)) и несколько редакционных групп, например Международный комитет редакторов медицинских журналов [49]. Внедрение CONSORT в журналы улучшило качество статей о результатах РКИ [17, 50, 51]. Тем не менее CONSORT является развивающейся инициативой, и заявление CONSORT периодически

пересматривается [3]. Последний раз CONSORT пересматривался девять лет назад, в 2001 году [52–54]. С тех пор доказательная база для информирования CONSORT значительно расширилась; эмпирические данные высветили новые проблемы, связанные с отчетностью РКИ, такие как выборочная отчетность о результатах [55–57]. Поэтому в январе 2007 года в Канаде было созвано совещание CONSORT-группы для пересмотра заявления CONSORT 2001 года и сопровождающего его пояснительного и уточняющего документа. Пересмотренный контрольный перечень показан в таблице 1, а непересмотренная блок-схема — на рисунке 1 [52–54].

Таблица 1.

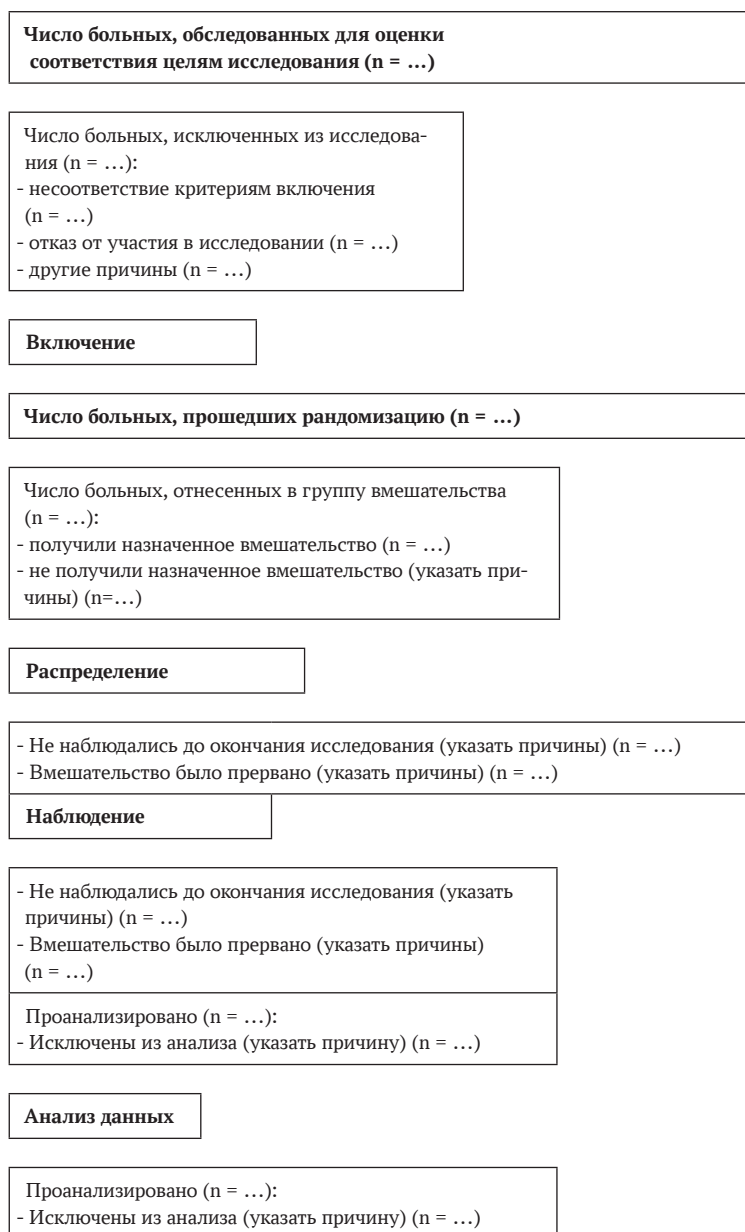
**CONSORT 2010 — контрольный список информации, который следует учитывать при составлении статьи о рандомизированном исследовании**

Раздел/тема	Пункт/Номер	Контрольная точка
<b>Название и абстракт</b>		
	1a	Идентификация как рандомизированное исследование в названии
	1b	Структурированное резюме (абстракт) дизайна исследования, методов, результатов и выводов (конкретные рекомендации смотрите в CONSORT для тезисов)
<b>Введение</b>		
Обоснование и цели	2a	Научные предпосылки/ актуальность/ основа и обоснование/ рационализация проведения исследования
	2b	Конкретные цели или гипотезы
<b>Методы</b>		
Дизайн исследования	3a	Описание дизайна исследования (например, параллельное, факторное), включая коэффициент распределения
	3b	Важные изменения, внесенные в методы после начала исследования (такие как критерии включения) с указанием причин
Участники	4a	Критерии включения для участников
	4b	Условия и местоположение, где производился сбор данных
Вмешательства	5	Описание вмешательств для каждой группы с приведением деталей, достаточных для воспроизведения, включая то, как и когда они фактически применялись
Выводы (результаты)	6a	Полностью определенные, предварительно конкретизированные первичные и вторичные показатели выводов, включая указание на то, как и когда они были оценены
	6b	Любые изменения результатов исследования после его начала с указанием причин
Размер выборки	7a	Определение размера выборки
	7b	При необходимости объяснение любого промежуточного анализа и оснований для прекращения исследования
<b>Рандомизация</b>		
Генерация последовательности	8a	Метод, используемый для генерации последовательности случайного распределения участников исследования
	8b	Тип рандомизации, детализация любых ограничений (таких как объединение в группы и размер групп)

Раздел/тема	Пункт/Номер	Контрольная точка
Механизм сокрытия распределения участников в группы исследования	9	Механизм, используемый для осуществления случайной последовательности распределения участников в группы исследования (такой как последовательно пронумерованные контейнеры), описывающий любые шаги, предпринятые для сокрытия этой последовательности до тех пор, пока не будут назначены вмешательства
Реализация	10	Разработка случайной последовательности распределения участников в группы исследования, регистрация участников, распределение участников по группам вмешательств
Ослепление	11a	Если было проведено слепое исследование, указать, кто был ослеплен после определения в группы вмешательств (например, участники, исполнители, лица, оценивающие исходы) и каким образом это проводилось
	11b	Если применимо, описание сходства вмешательств
Статистические методы	12a	Статистические методы, используемые для сравнения групп по первичным и вторичным результатам
	12b	Методы для дополнительного анализа, такие как анализ подгрупп и скорректированный анализ
<b>Результаты</b>		
Поток участников (настоятельно рекомендуется использовать диаграмму)	13a	Количество участников при случайном распределении на каждом этапе исследования, получивших предполагаемое лечение; оценка первичных результатов
	13b	Для каждой группы указаны потери и исключения участников после рандомизации с причинами
Набор участников исследования	14a	Сроки, определяющие периоды набора участников и последующего наблюдения
	14b	Причины прекращения или перерыва исследования
Исходные данные	15	Таблица, показывающая исходные демографические и клинические характеристики для каждой группы
Анализ данных	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
Результаты и оценка	17a	Для каждого первичного и вторичного исхода результаты представлены по каждой группе, а также предполагаемый размер эффекта и его точность (например, доверительный интервал 95%)
	17b	Для бинарных результатов рекомендуется представление как абсолютных, так и относительных величин эффекта
Дополнительный анализ	18	Результаты любых других проведенных анализов, включая анализ подгрупп и скорректированный анализ, отличающийся от предварительно определенного анализа
Вред	19	Указать все важные вредные или непреднамеренные последствия в каждой группе (для получения конкретных указаний см. CONSORT для вреда)
<b>Обсуждение</b>		
Ограничения	20	Ограничения исследования, устранение источников потенциальной систематической ошибки, неточности и при необходимости множественности анализов
Обобщение	21	Обобщение (внешняя валидность, применимость) результатов исследования
Интерпретация	22	Интерпретация в соответствии с результатами, сопоставление преимуществ и недостатков, рассмотрение других значимых факторов
<b>Другая информация</b>		
Регистрация	23	Регистрационный номер и название исследования в реестре
Протокол	24	Информация о получении доступа к полному протоколу исследования, при наличии
Финансирование	25	Источники финансирования и другая поддержка (например, обеспечение лекарственными средствами), роль финансирующих организаций

Рисунок 1.

**Блок-схема проведения этапов параллельного рандомизированного исследования двух групп  
(набор участников исследования, место проведения вмешательства, последующее наблюдение  
и анализ данных)**



## **ЗАЯВЛЕНИЕ CONSORT 2010: РАЗЪЯСНЕНИЕ И ДОРАБОТКА**

В ходе пересмотра CONSORT 2001 года стало ясно, что разъяснение и уточнение основных принципов заявления CONSORT поможет исследователям и другим лицам при написании или оценке статей об исследованиях. Статья CONSORT с объяснениями и уточнениями [58] была опубликована в 2001 году вместе с версией заявления CONSORT 2001 года, в котором обсуждались логическое обоснование и научная основа каждого пункта и приводились опубликованные примеры хорошей отчетности. Обоснование пересмотра этой

статьи аналогично обоснованию пересмотра заявления, описанного выше. Ниже мы кратко опишем основные дополнения и сокращения в этой версии статьи с объяснениями и доработками.

## **РАЗЪЯСНЕНИЕ И ДОРАБОТКА CONSORT 2010: ИЗМЕНЕНИЯ**

Мы внесли несколько изменений по существу и улучшающих текст поправок в эту версию пояснительного документа CONSORT (полная информация приведена в версии заявления CONSORT от 2010 года [59]). Некоторые из них отражают изменения

в контрольном списке CONSORT; в контрольном списке CONSORT 2010 есть три новых пункта, например пункт 24, в котором авторам предлагается сообщить, где можно получить доступ к протоколу их исследований. Мы также обновили некоторые существующие объяснения, в том числе добавили более свежие ссылки на методологические данные и использовали несколько лучших примеров. Мы удалили глоссарий, который теперь доступен на веб-сайте CONSORT ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)). Там, где это возможно, мы описываем результаты соответствующих эмпирических исследований. Многие превосходные книги по клиническим исследованиям предлагают более полное обсуждение методологических вопросов [60–62]. Наконец, для удобства мы иногда используем термины “лечение” и “пациенты”, хотя признаем, что не все вмешательства, оцениваемые в РКИ, являются методами лечения и не все участники являются пациентами.

### **Контрольный список (чек-лист)**

#### **Название и абстракт**

##### **Пункт 1а. Идентификация, рандомизированное исследование в названии**

*Пример:* «Борьба с курением с помощью пероральных никотиновых ингаляторов: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с оценкой эффективности и безопасности» [63].

*Объяснение.* Возможность найти соответствующую публикацию в электронной базе данных зависит в значительной степени от того, как она была проиндексирована. Статья может быть не отнесена к рандомизированному исследованию, если авторы не сообщают об этом явным образом [64]. Для обеспечения надлежащей индексации исследования как РКИ авторы должны четко указать в заголовке своего сообщения, что участники исследования были распределены в группы сравнения рандомизированно.

##### **Пункт 1б. Структурированное резюме (абстракт) дизайна исследования, методов, результатов и выводов**

Конкретные рекомендации смотрите в CONSORT для тезисов [45, 65].

*Объяснение.* Четкие, прозрачные и достаточно подробные резюме важны, поскольку читатели часто основывают свою оценку исследования на такой информации. Некоторые читатели используют резюме в качестве инструмента проверки, чтобы решить, стоит ли читать статью полностью. Поскольку не все исследования находятся в свободном доступе, а некоторые медицинские работники не имеют доступа к полным статьям, медицинские решения иногда принимаются на основе резюме рандомизированных исследований [66].

Резюме к журналу должно содержать достаточно информации об исследовании, чтобы служить точным протоколом о его проведении и результатах, предоставляя оптимальную информацию об исследовании в рамках ограничений по объему и формату журнала. Правильно составленное и написанное резюме

помогает читателям быстро оценить релевантность результатов и найти соответствующие статьи в электронных базах данных [67]. Резюме должно точно отражать то, что включено в полную журнальную статью, и не должно включать информацию, которая отсутствует в основном тексте. Исследования, сравнивающие точность информации, представленной в резюме журнала, с информацией, представленной в тексте полной публикации, обнаружили утверждения, которые не соответствуют тексту или отсутствуют в полной статье [68–71]. И наоборот, исключение важного пункта из резюме может серьезно исказить интерпретацию результатов исследования [42, 72].

Недавнее расширенное заявление CONSORT предоставляет список основных элементов, которые авторы должны включать при сообщении основных результатов рандомизированного исследования в резюме журнала (или конференции) (табл. 2) [45]. Мы настоятельно рекомендуем использовать структурированные резюме для статей о рандомизированных исследованиях. Они предоставляют читателям информацию об исследовании под рядом заголовков, касающихся дизайна, проведения, анализа и интерпретации [73]. Некоторые исследования показали, что структурированные резюме чаще более высокого качества, чем более традиционные описательные резюме [74, 75], а также они позволяют читателям легче находить информацию [76]. Мы понимаем, что многие журналы разработали свою собственную структуру и лимит слов для резюме. В наши намерения не входит предлагать изменения в этих форматах, но мы даем рекомендации о том, какую информацию необходимо сообщать в резюме.

### **Введение**

#### **Пункт 2а. Научные предпосылки/ актуальность/ основа и обоснование/ рационализация проведения исследования**

*Пример:* «Операция является методом выбора для пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии I и II. Метаанализ объединил результаты восьми рандомизированных исследований, где сравнивалось применение хирургических методов лечения НМРЛ с хирургическим лечением в сочетании с химиотерапией на основе цисплатина. По результатам выявлено незначительное ( $p = 0,08$ ) улучшение выживаемости примерно на 5% за 5 лет (с 50% до 55%) при применении второй тактики. На момент разработки настоящего исследования (середина 1990-х) адъювантная химиотерапия еще не стала стандартной клинической практикой. Клиническое обоснование неоадъювантной химиотерапии состоит из трех частей: можно добиться регрессии первичного рака, тем самым облегчая и упрощая лечение, или сокращения последующей операции; невыявленные микрометастазы можно было устранить в начале лечения; может иметь место ингибирование предполагаемого стимула к остаточному раку факторами роста, высвобождаемыми хирургическим вмешательством



Таблица 2.

**Элементы, которые необходимо включать в резюме (абстракт) журнала при сообщении  
о рандомизированном исследовании**

Пункт	Описание/характеристика
Авторы	Контактная информация
Дизайн исследования	Описание дизайна исследования (например, параллельного, кластерного, исследования не меньшей эффективности (безопасности))
<b>Методы:</b>	
Участники	Критерии включения для участников и условия, где производился сбор данных
Вмешательства	Вмешательства, предназначенные для каждой группы
Цель	Конкретные цели или гипотезы
Выводы	Полностью определенные основные выводы данной статьи
Рандомизация	Порядок распределения участников по группам вмешательств
Ослепление	Были ли участники, медицинские работники и лица, оценивающие исходы, ослеплены после определения в группы вмешательств
<b>Результаты:</b>	
Число рандомизированных	Число участников, распределенных по группам вмешательств
Набор участников исследования	Состояние исследования
Проанализированные цифры	Число участников, проанализированных в каждой группе вмешательств
Результаты	Для первичного исхода, результаты, представленные по каждой группе, а также предполагаемый размер эффекта и его точность
Вред	Важные неблагоприятные события или побочные эффекты
Выводы	Общая интерпретация результатов
Регистрация исследования	Регистрационный номер и название реестра исследований
Финансирование	Источники финансирования

с последующим заживлением раны. Таким образом, настоящее исследование было организовано для сравнения у пациентов с резектабельным НМРЛ только хирургического вмешательства с тремя циклами химиотерапии на основе препаратов платины с последующим хирургическим вмешательством с точки зрения общей выживаемости, качества жизни, патологической стадии, показателей резектабельности, степени хирургического вмешательства, а также времени и места рецидива» [77].

**Объяснение.** Как правило, раздел «Введение» состоит из текста, изложенного в свободной форме, в котором авторы объясняют научную основу и обоснование своего исследования, а также научное обоснование его целесообразности. В данный раздел также целесообразно включить цели исследования (см. пункт 2b). Обоснование может быть пояснительным (например, для оценки возможного влияния лекарственного средства на функцию почек) или прагматическим (например, разработка клинических рекомендаций к практическому применению путем сопоставления клинических эффектов двух альтернативных методов лечения). Авторы должны предоставить все имеющиеся доказательства преимуществ и недостатков активных вмешательств, включенных в исследование, а также должны

предлагать правдоподобное объяснение возможного механизма действия исследуемого вмешательства, особенно если ранее оно применялось редко или вообще не применялось [78].

В Хельсинкской декларации говорится, что биомедицинские исследования с участием людей должны основываться на глубоком знании научной литературы [79]. Это означает, что неэтично подвергать людей неоправданному риску при проведении исследований. Было показано, что в некоторых клинических исследованиях нет необходимости, потому что вопрос, который они затрагивали, был или мог быть решен путем систематического обзора существующей литературы [80, 81]. Таким образом, в введении должна быть обоснована необходимость проведения нового исследования. В идеале введение должно содержать ссылку на систематический обзор предыдущих подобных исследований или примечание на отсутствие таких исследований [82].

**Пункт 26. Конкретные цели или гипотезы**

**Пример:** «В текущем исследовании мы проверили гипотезу о том, что политика активного ведения первородящих: 1) снизит частоту кесарева сечения; 2) снизит частоту затянувшихся родов; 3) не повлияет на удовлетворенность матери опытом родов» [83].

**Объяснение.** Цели — это вопросы, на которые должно было ответить исследование. Они часто связаны с эффективностью конкретного терапевтического или профилактического вмешательства. Гипотезы — это заранее заданные вопросы, ответы на которые проверяются при достижении целей. Гипотезы более конкретны, чем цели, и поддаются явной статистической оценке. На практике цели и гипотезы не всегда легко отличить друг от друга. В большинстве статей о РКИ содержится адекватная информация о целях исследований и гипотезах [84].

## Методы

**Пункт 3а. Описание дизайна исследования (например, параллельного, факторного), включая коэффициент распределения**

**Пример:** «Это было многоцентровое, стратифицированное (от 6 до 11 лет и от 12 до 17 лет, с несбалансированной рандомизацией [2:1]), двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, проведенное в Соединенных Штатах (41 участок)» [85].

**Объяснение.** Слово «дизайн» часто используется для обозначения всех аспектов организации исследования, но оно также имеет более узкое толкование. Многие конкретные аспекты более широкого дизайна исследования, включая детали рандомизации и ослепления, рассматриваются в других разделах контрольного списка CONSORT. Здесь мы ищем информацию о типе исследования, таком как параллельная группа или факториальное исследование, и концептуальной основе, такой как превосходство или неполноценность, и других связанных вопросах, не рассмотренных в другом месте контрольного списка.

Заявление CONSORT сосредоточено в основном на исследованиях с участниками, индивидуально рандомизированными в одну из двух параллельных групп. На самом деле чуть больше половины опубликованных исследований имеют такой дизайн [16]. Основными альтернативными планами являются параллельный, перекрестный, кластерный и факторный дизайны [40]. Кроме того, большинство исследований нацелено на выявление превосходства нового вмешательства, если оно существует, но другие предназначены для оценки не меньшей эффективности или эквивалентности [39]. Важно, чтобы исследователи четко описывали эти аспекты своего исследования, включая единицу рандомизации (например, пациент, врач общей практики, поражение). Желательно также включить эти детали в резюме (см. пункт 1b).

Если используется менее распространенный дизайн, авторам рекомендуется объяснить свой выбор, особенно потому, что такой дизайн может подразумевать необходимость большего размера выборки или более сложного анализа и интерпретации. Однако в большинстве исследований используется одинаковая рандомизация (например, 1:1 для двух групп), также полезно указать коэффициент распределения в явном виде. Для исследований лекарственных средств

также может иметь значение указание фазы исследования (I-IV).

**Пункт 3б. Важные изменения, внесенные в методы после начала исследования (такие как критерии включения) с указанием причин**

**Пример:** «Пациенты были случайным образом распределены в одну из шести параллельных групп, первоначально в соотношении 1:1:1:1:1:1, для получения одного из пяти режимов отамиксабана. Проводился активный контроль нефракционированного гепарина... Независимый комитет по мониторингу данных проанализировал открытые данные на предмет клинической эффективности и безопасности отамиксабана у пациентов; никаких промежуточных анализов эффективности или бесполезности не проводилось. Во время исследования комитет рекомендовал, чтобы группа, получавшая самую низкую дозу отамиксабана (0,035 мг/кг/ч), была исключена из исследования из-за клинических признаков неадекватной антикоагулянтной терапии. Протокол был немедленно изменен в соответствии с этой рекомендацией, и впоследствии участники были случайным образом распределены в соотношении 2:2:2:2:1 к оставшимся группам отамиксабана и контрольной группе соответственно» [86].

**Объяснение.** Некоторые исследования могут начинаться без какого-либо фиксированного плана (т.е. быть полностью исследовательскими), но большинство из них имеют протокол, подробно описывающий, как будет проводиться исследование. Допустимы отклонения от первоначального протокола, поскольку нельзя предсказать все возможные изменения обстоятельств в ходе исследования. Таким образом, некоторые исследования могут иметь важные изменения в методах после их начала.

Изменения могут быть связаны с получением внешней информации из других исследований или внутренними финансовыми трудностями, а также зависеть от недостаточно быстрого накопления выборки. Такие изменения протокола следует вносить, не нарушая анонимности накопленных данных об исходах участников. В некоторых исследованиях в компетенцию независимого комитета по мониторингу данных входит возможность рекомендовать изменения протокола на основе просмотра открытых данных. Такие изменения могут повлиять на методы исследования (например, изменения в схемах лечения, критериях приемлемости, коэффициенте рандомизации или продолжительности наблюдения) или на проведение исследования (например, отказ от работы с центром с низким качеством данных) [87].

Некоторые исследования имеют формальный «адаптивный» дизайн. Не существует общепринятого определения этих планов, но рабочим определением может быть «многоэтапный план исследования, в котором используется накопление данных для принятия решения о том, как изменить аспекты исследования без ущерба для достоверности и целостности

исследования» [88]. Модификации обычно зависят от размера выборки и количества групп лечения и могут привести к более быстрому принятию решений и более эффективному использованию ресурсов. Однако при рассмотрении такого плана возникают важные этические, статистические и практические вопросы [89, 90].

Независимо от того, являются ли изменения явным образом частью дизайна исследования или возникают в ответ на меняющиеся обстоятельства, важно, чтобы о них сообщалось полностью для помощи читателю в интерпретации результатов. Об изменениях в протоколах в настоящее время не сообщается. Обзор сравнений с протоколами показал, что около половины журнальных статей, описывающих РКИ, содержали необъяснимые расхождения в первичных результатах [57]. Частые необъяснимые расхождения также наблюдались относительно рандомизации, ослепления [91] и методов статистического анализа [92].

#### **Пункт 4а. Критерии включения для участников**

*Пример:* «К исследованию допускались лица старше 18 лет с ВИЧ, которые соответствовали критериям включения для антиретровирусной терапии в соответствии с национальными рекомендациями Малави по лечению ВИЧ (клиническая стадия ВОЗ III или IV или любая стадия ВОЗ с количеством CD4 < 250/мкл), а также те, кто начал лечение, с ИМТ < 18,5. Критериями исключения были беременность и лактация или участие в другой программе дополнительного питания» [93].

*Объяснение.* Подробное описание критериев включения, используемых для отбора участников, необходимо, чтобы помочь читателям интерпретировать исследование. В частности, четкое понимание этих критериев является одним из нескольких элементов, необходимых для принятия решения о том, к кому применимы результаты исследования, то есть обобщаемости (валидности) исследования и его актуальности для клинической практики или практики общественного здравоохранения (см. пункт 21) [94]. Особое значение имеет характеристика метода отбора участников, например, путем обращения по направлению врача или самостоятельное обращение (например, с помощью объявлений). Поскольку критерии включения применяются до рандомизации, они не влияют на внутреннюю валидность исследования, но играют центральную роль в его внешней валидности.

Типичные и общепринятые критерии отбора связаны с характером и стадией изучаемого заболевания, исключением лиц, считающихся особенно подверженными риску вреда от участия в исследовании, а также с вопросами, необходимыми для обеспечения того, чтобы исследование удовлетворяло правовым и этическим нормам. Например, в экспериментальных исследованиях обычно требуется информированное согласие участников исследования. Разделение критериев включения и исключения обычно не является необходимым; один и тот же критерий

можно сформулировать для включения или исключения участников [95].

Несмотря на важность критериев включения, они зачастую не характеризуются должным образом. В восьми опубликованных РКИ, результаты которых вызвали публикацию клинических предупреждений Национальными институтами здравоохранения, в среднем применялся 31 критерий включения, однако в журнальных статьях было упомянуто только 63% из этих критериев, а в клинических предупреждениях — только 19% [96]. Аналогичные недостатки были обнаружены и в клинических исследованиях ВИЧ [97]. Также, например, критерии включения не были указаны в 25% из 364 публикаций результатов РКИ в хирургии [98].

#### **Пункт 4б. Условия и местоположение, где производился сбор данных**

*Пример:* «Исследование проводилось в клинике антиретровирусной терапии Центральной больницы королевы Елизаветы в Блантайре, Малави, с января 2006 года по апрель 2007 года. Распространенность ВИЧ среди взрослых в 2004 году составляла 27%» [93].

*Объяснение.* Наряду с критериями включения участников (см. пункт 4а) и описанием вмешательств (см. пункт 5), информация об условиях и месте проведения имеет решающее значение для оценки применимости и обобщаемости исследования. Были ли участники набраны из учреждений первичной, вторичной или специализированной медицинской помощи или из общего населения? Лечебно-профилактические учреждения существенно различаются по принципам организации, квалификации персонала, ресурсам и исходному риску исследуемого заболевания в этой местности? На внешнюю валидность исследования могут также воздействовать климат и другие физические влияния, экономические, географические и социально-культурные факторы окружающей среды.

Авторы должны сообщать о количестве и типе учреждений и медицинских работников, участвующих в проведении испытания. Также должны быть представлены описания учреждений, в которых проводилось исследование, и их расположение с указанием страны, города и непосредственных условий оказания медицинской помощи (например, территориальная медицинская служба, врачебный кабинет, клиническая больница, стационар). В частности, должно быть ясно, проводилось ли исследование в одном или нескольких центрах (многоцентровые исследования). Описание должно содержать достаточно информации, чтобы читатели могли судить о том, могут ли результаты исследования быть применимы в условиях их практики. Среда, в которой проводится исследование, может значительно отличаться от обстановки, в которой результаты исследования впоследствии будут использоваться [94, 99]. Авторы также должны сообщать любую дополнительную информацию об условиях и месте проведения исследования, которые

могли повлиять на результаты наблюдения, например о проблемах с транспортировкой, которые могли повлиять на участие пациентов или задержки в проведении вмешательств.

**Пункт 5. Описание вмешательств для каждой группы с приведением деталей, достаточных для воспроизведения, включая то, как и когда они фактически применялись**

*Примеры:* «В исследовании POISE пациенты получали первую дозу исследуемого препарата (например, пероральный Метопролол пролонгированного действия 100 мг или соответствующее плацебо) за 2–4 часа до операции. Для введения исследуемого препарата требовалась частота сердечных сокращений 50 ударов в минуту или более и уровень систолического артериального давления 100 мм рт. ст. или более; гемодинамика проверялась перед каждым введением. Если в любое время в течение первых 6 часов после операции частота сердечных сокращений составляла 80 ударов в минуту или более, а систолическое артериальное давление составляло 100 мм рт. ст. или выше, пациенты получали первую послеоперационную дозу (Метопролол пролонгированного действия 100 мг или соответствующее плацебо) перорально. Если исследуемый препарат не вводили в течение первых 6 часов, пациенты получали первую послеоперационную дозу через 6 часов после операции. Через 12 часов после первой послеоперационной дозы пациенты начинали принимать Метопролол пролонгированного действия перорально по 200 мг или плацебо каждый день в течение 30 дней. Если частота сердечных сокращений пациента постоянно была ниже 45 ударов в минуту или его систолическое артериальное давление падало ниже 100 мм рт. ст., прием исследуемого препарата отменяли до восстановления частоты сердечных сокращений или уровня систолического артериального давления; затем возобновляли прием исследуемого препарата в дозе 100 мг один раз в день. Пациенты, у которых частота сердечных сокращений постоянно составляла 45–49 ударов в минуту, а систолическое артериальное давление превышало 100 мм рт. ст., откладывали прием исследуемого препарата на 12 часов» [100].

«Пациенты были случайным образом распределены для получения изготовленной на заказ неопреновой шины для ношения на ночь или для обычного ухода. Шина представляла собой жесткий ортез для отдыха, рекомендованный для использования только в ночное время. Он покрывал основание большого пальца и возвышение тенара, но не запястье (рис. 1). Шины были изготовлены тремя обученными эрготерапевтами, которые подгоняли шину для каждого пациента так, чтобы можно было открыть первую перемычку и разместить большой палец напротив первого длинного пальца. Пациентам рекомендовалось обращаться к эрготерапевту, если они чувствовали, что шина нуждается в регулировке, усиливалась боль при ношении шины или были побочные эффекты (например, эрозия

кожи). Поскольку в этой ситуации никакое лечение не может считаться золотым стандартом, пациенты в контрольной группе и группе вмешательства получали обычную помощь по усмотрению своего врача (врача общей практики или ревматолога). Мы решили не использовать плацебо, потому что, насколько нам известно, ни одно плацебо для шинирования не обеспечивает успешного ослепления пациентов, как это рекомендуется» [101].

*Объяснение.* Авторы должны подробно описывать каждое вмешательство, в том числе вмешательства, применявшиеся в группе контроля. Описание должно позволить врачу-клиницисту, желающему использовать вмешательство, осуществленное в исследовании, иметь точные знания в его проведении [102]. Информация о медикаментозном вмешательстве должна включать название препарата, дозу, способ введения (например, перорально, внутривенно), время и продолжительность введения, условия, при которых вмешательство не проводится, и режим титрования, если применимо. Особенно важно детально описывать проводившееся в группе контроля «стандартное лечение» и те вмешательства, которые на самом деле являются комбинацией вмешательств. Авторы должны предоставить подробное описание каждого вмешательства, объяснение порядка, в котором комбинация вмешательств вводится или отменяется, и показаний для их введения, если применимо.

Конкретные расширения заявления CONSORT касаются статей о немедикаментозных и травяных вмешательствах и их конкретных требований к отчетности (таких как опыт, подробности того, как вмешательства были стандартизированы) [43, 44]. Мы рекомендуем читателям обращаться к заявлениям о нефармакологических вмешательствах по мере необходимости.

**Пункт 6а. Полностью определенные, предварительно конкретизированные первичные и вторичные показатели выводов, включая указание на то, как и когда они были оценены**

*Пример:* «Первичной конечной точкой в отношении эффективности лечения при псориазе была доля пациентов, у которых за 12 недель было достигнуто уменьшение активности псориаза на 75% от исходного уровня при оценке по индексу PASI [psoriasis area and severity index — индекс распространенности и тяжести псориаза]. Были проведены дополнительные анализы процентного изменения показателей PASI и улучшения состояния псориазических поражений кожи, на которые проводилось воздействие» [103].

*Объяснение.* Во всех РКИ оцениваются «переменные ответа» или исходы (конечные точки), по которым сравниваются группы. Большинство исследований имеют несколько результатов, некоторые из которых представляют больший интерес, чем другие. Мерой оценки первичного результата является предварительно определенный клинический исход, который имеет наибольшее значение для соответствующих



заинтересованных сторон (таких как пациенты, руководители, врачи, спонсоры) и, как правило, используется для расчета размера выборки (см. пункт 7). Некоторые исследования могут иметь более одного основного исхода. Однако наличие нескольких первичных исходов влечет за собой проблемы интерпретации, связанные с проведением множественных анализов (см. пункты 18 и 20), и поэтому не рекомендуется. Первичные исходы должны быть четко перечислены в статье о РКИ. Другие результаты, представляющие интерес, являются вторичными клиническими исходами (дополнительные исходы). Может быть несколько вторичных результатов, которые часто включают в себя непредвиденные или непредусмотренные последствия изучаемых вмешательств (см. пункт 19), хотя вред всегда следует рассматривать как значимый результат, независимо от того, обозначен ли он как первичный или вторичный.

Все показатели результатов, как первичных, так и вторичных, должны быть перечислены и полностью определены. Принцип здесь заключается в том, что предоставленной информации должно быть достаточно, чтобы позволить другим использовать те же результаты [102]. Когда частоту развития клинического исхода оценивают неоднократно в нескольких моментах времени после рандомизации, авторы должны указать предварительно определенный момент времени, представляющий первостепенный интерес. Для многих немедикаментозных вмешательств полезно указать, кто оценивал клинические исходы (например, если для этого требуются специальные навыки) и сколько специалистов проводили оценку результатов [43].

Там, где это возможно и уместно, следует сообщать об использовании ранее разработанных и утвержденных шкал или согласованных руководств как для повышения качества измерения [104, 105], так и для облегчения сравнения с аналогичными исследованиями [106]. Например, использование способов оценки качества жизни с подтвержденной достоверностью, скорее всего, может улучшить представление результатов соответствующих исследований [107]. Авторы должны указать источники, в которых описана шкала оценки, и кратко охарактеризовать принципы ее применения.

В 196 РКИ, рассматривавших эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите, было оценено более 70 исходов [108], а в 2000 исследованиях, проведенных у больных шизофренией, использовалось 640 различных инструментов оценки, из которых 369 применялись впервые [33]. Исследование 149 из этих 2000 испытаний показало, что неопубликованные ранее шкалы были источником систематической ошибки. В исследованиях нефармакологических методов лечения треть заключений о превосходстве того или иного метода была сделана на основании оценки с использованием ранее не опубликованных шкал и не появилась бы, если бы авторы применяли опубликованные проверенные шкалы оценки [109]. О подобных

фактах сообщается и в других публикациях [110, 111]. Только в 45% из 519 РКИ, опубликованных в 2000 году, указан первичный исход [16]; это сопоставимо с 53% для аналогичной когорты из 614 РКИ, опубликованных в 2006 г. [17].

**Пункт 6б. Любые изменения результатов исследования после его начала с указанием причин**

*Пример:* «Первоначальной первичной конечной точкой была смертность от всех причин, но во время скрытого анализа комиссия по мониторингу данных и безопасности отметила, что общая смертность была ниже, чем предполагалось, и что исследование не может быть завершено с размером выборки и мощностью, которые изначально планировались. Поэтому руководящий комитет решил ввести дополнительные первичные конечные точки: смертность от всех причин (исходная первичная конечная точка) вместе со смертностью от всех причин или госпитализацией по сердечно-сосудистым заболеваниям (первая предварительно определенная вторичная конечная точка)» [112].

*Объяснение.* Существует множество причин отклонения от первоначального протокола исследования (см. пункт 24). Авторы должны сообщать обо всех основных изменениях в протоколе, включая незапланированные изменения критериев приемлемости, вмешательств, обследований, сбора данных, методов анализа и исходов. Такая информация не всегда сообщается.

Как указывалось ранее (см. пункт 6а), в большинстве исследований регистрируется несколько исходов с риском того, что результаты будут представлены только для выбранной подгруппы (см. пункт 17). Предварительная спецификация и отчетность о первичных и вторичных исходах (см. пункт 6а) должны устранить такой риск. Однако в некоторых исследованиях обстоятельства требуют изменения способа оценки исхода или даже, как в приведенном выше примере, перехода к другому исходу. Например, могут быть внешние данные из других исследований или систематических обзоров, предполагающие, что конечная точка может быть неадекватной, или набор участников или общая частота событий в исследовании могут быть ниже, чем ожидалось [112]. Изменение конечной точки в случае исследований без ослепления данных гораздо более проблематично, хотя это может быть указано в контексте адаптивного дизайна исследования [88]. Авторы должны определить и объяснить любые такие изменения. Аналогичным образом следует сообщать и объяснять любые изменения после начала исследования в отношении определения исходов — первичных или вторичных.

Сравнение протоколов и публикаций 102 рандомизированных исследований показало, что в 62% статей об исследованиях по крайней мере один первичный исход был изменен, введен или опущен по сравнению с протоколом [55]. Первичные исходы также различались между протоколами и публикациями для 40%

из 48 испытаний, финансируемых Канадским институтом медицинских исследований [113]. Ни в одной из последующих 150 статей об исследованиях не упоминались, не говоря уже о пояснениях, изменения протокола. Аналогичные результаты других исследований были недавно опубликованы в систематическом обзоре эмпирических исследований, посвященных систематической ошибке в отчетах о результатах [57].

#### **Пункт 7а. Определение размера выборки**

Примеры: «Для выявления снижения PHS (postoperative hospital stay — послеоперационное пребывание в стационаре) на 3 дня (SD 5 дней), что согласуется с исследованием Lobo et al [17], при двустороннем уровне значимости 5% и мощностью 80%, был необходим размер выборки 50 пациентов на группу, учитывая ожидаемый уровень отсева 10%. Для набора такого количества пациентов предполагался 12-месячный период включения» [114].

«Основываясь на ожидаемой частоте первичной комбинированной конечной точки в 11% через 2,25 года в группе плацебо, мы подсчитали, что нам потребуется 950 событий первичной конечной точки и размер выборки 9650 пациентов, чтобы обеспечить 90% мощности для выявления значимой разницы между Ивабрадином и плацебо, соответствующей 19% снижения относительного риска (с двусторонней ошибкой 1-го типа 5%). Первоначально мы разработали исследование, управляемое событиями, и планировали прекратить его, когда произойдет 950 событий первичной конечной точки. Однако частота первичной конечной точки была выше, чем прогнозировалось, возможно, из-за исходных характеристик включенных пациентов, которые имели более высокий риск, чем ожидалось (например, более низкая доля пациентов с классом I по NYHA и более высокие показатели диабета и гипертонии). Мы подсчитали, что при возникновении 950 первичных событий конечной точки последние включенные пациенты получали лечение только около 3 месяцев. Поэтому в январе 2007 года исполнительный комитет решил изменить исследование с событийного на временное и продолжить исследование до тех пор, пока пациенты, которые были рандомизированы последними, не будут наблюдаться в течение 12 месяцев. Это изменение не повлияло на запланированную продолжительность исследования в 3 года» [115].

*Объяснение.* Исходя из научных и этических принципов, размер выборки для исследования необходимо тщательно планировать, соблюдая баланс между клиническими и статистическими соображениями. В идеале исследование должно быть достаточно большим, чтобы с высокой вероятностью (статистической мощностью) выявить как статистически, так и клинически значимое различие заданного размера, если такое различие существует. Размер эффекта, который считается клинически важным, обратно пропорционален размеру выборки, необходимой для его выявления,

то есть для обнаружения небольших различий необходимы большие выборки. Элементами расчета размера выборки являются: 1) предполагаемые исходы в каждой группе (при предполагаемом клинически значимом различии между группами сравнения); 2) уровень ошибки  $\alpha$  (ошибки типа I); 3) статистическая мощность исследования (или уровень ошибки  $\beta$  (ошибки типа II); 4) стандартное отклонение измерений при регистрации непрерывных результатов [116]. Взаимодействие этих элементов и их отчеты будут отличаться для кластерных исследований [40] и исследований не меньшей эффективности и эквивалентности [39].

Авторы должны указать, как был определен размер выборки. Если использовался общепринятый расчет статистической мощности, авторы должны указать первичный результат, на котором был основан расчет (см. пункт 6а), все количественные показатели, использованные в расчете, и расчетный размер выборки для каждой группы сравнения. Желательно представить ожидаемый результат в контрольной группе и разницу между группами, которую не хотелось бы упускать из виду. В качестве альтернативы авторы могут представить процентное соотношение события или среднего значения для каждой группы, используемой в их расчетах. Должна быть подробно описана любая поправка на отсев или несоблюдение требований во время исследования.

Некоторые методологи писали, что так называемые исследования с недостаточной мощностью могут быть приемлемыми, потому что в конечном итоге их можно объединить в систематический обзор и метаанализ [117–119], а также потому, что любая информация лучше, чем ее отсутствие. Следует отметить важные оговорки, например, исследование должно быть беспристрастным, должным образом публиковаться независимо от результатов, чтобы оно стало доступным для метаанализа [118]. С другой стороны, многие исследователи-медики опасаются, что исследования с недостаточной мощностью и неопределенными результатами останутся неопубликованными, и настаивают на том, что все исследования должны иметь «достаточную мощность». Эти дебаты будут продолжаться, и у членов группы CONSORT разные мнения на этот счет. Какой бы ни была сила исследования, авторы должны правильно указать предполагаемый размер со всеми своими методами и предположениями [118]. Это доступно раскрывает силу исследования для читателей и дает им способ оценить, достигло ли исследование запланированного масштаба.

В некоторых исследованиях для помощи в принятии решения о целесообразности продления набора участников используются промежуточные анализы (см. пункт 7b). Если фактический размер выборки отличался от изначально предполагаемого размера выборки по какой-либо другой причине (например, из-за трудностей набора участников или пересмотра

целевого размера выборки), то должно быть дано объяснение.

Статьи об исследованиях с небольшими выборками часто содержат ошибочный вывод об отсутствии различий между группами, хотя на самом деле было изучено слишком мало пациентов, чтобы делать такие заявления [120]. Обзоры литературы однозначно отмечают, что значительная доля РКИ имеет слишком низкую статистическую мощность для выявления клинически значимых эффектов лечения [121–123]. В действительности возможны небольшие, но клинически ценные истинные различия между группами вмешательства, которые могли бы быть статистически подтверждены при более крупных испытаниях [124].

В целом сообщаемые размеры выборки в исследованиях кажутся небольшими. Средний размер выборки составил 54 пациента в 196 исследованиях при артритах [108], 46 пациентов в 73 исследованиях при кожных заболеваниях [8] и 65 пациентов в 2000 исследованиях при шизофрении [33]. Эти небольшие размеры выборки согласуются с результатами 519 исследований, проиндексированных в PubMed в декабре 2000 года [16], и аналогичной когорты исследований ( $n = 616$ ), проиндексированных в PubMed в 2006 году [17], где среднее число пациентов, набранных для исследований в параллельных группах, составляло 80 за оба года. Более того, во многих обзорах было обнаружено, что лишь немногие авторы сообщают о том, как они определяли размер выборки [8, 14, 32, 33, 123].

Мало смысла в расчете статистической мощности после получения результатов исследования, так как ее достаточно точно отражают доверительные интервалы (см. пункт 17) [125].

**Пункт 76. При необходимости объяснение любого промежуточного анализа и оснований для прекращения исследования**

*Примеры:* «В ходе исследования было проведено два промежуточных анализа. Уровни статистической значимости в целом соответствовали значению  $P = 0,05$  и были рассчитаны в соответствии с правилом прекращения исследований (правило O'Brien-Fleming). При окончательном анализе использовали Z-критерий, равный 1,985, с соответствующим значением  $p$ , равным 0,0471» [126].

«Независимый совет по мониторингу данных и безопасности периодически пересматривал данные об эффективности и безопасности. Правила остановки были основаны на модифицированных границах Хейбитла-Петто: 4 SD в первой половине исследования и 3 SD во второй половине для данных об эффективности, 3 SD в первой половине исследования и 2 SD во второй половине для данных о безопасности. Два формальных промежуточных анализа эффективности были выполнены, когда накопилось 50% и 75% ожидаемого числа первичных событий; никакая коррекция заявленного значения  $P$  для этих промежуточных тестов не проводилась» [127].

*Объяснение.* Для многих исследований набор участников происходит в течение длительного периода времени. Если в ходе исследования выявляются особенно хорошие или, напротив, очень плохие результаты при применении какого-либо вмешательства, может возникнуть необходимость досрочного прекращения исследования по этическим соображениям. Такое решение может быть принято на основании промежуточного анализа по мере накопления данных, предпочтительно независимым комитетом по мониторингу данных [128]. Однако если данные исследования по мере их накопления анализируются в пяти промежуточных анализах, то общая частота ложноположительных результатов составляет почти 19%, а при единственном анализе всех данных — около 5%.

Доступны несколько групповых последовательных статистических методов для корректировки множественных анализов [129–131], и их использование должно быть предварительно указано в протоколе исследования. В ходе каждого промежуточного анализа с помощью этих методов проводится сравнение данных в группах, при этом очень низкие значения  $P$  свидетельствуют о статистической значимости различий. Некоторые исследователи используют групповые последовательные методы как помощь в принятии решений [132], тогда как другие рассматривают их как формальное правило остановки (с намерением прекратить исследование, если наблюдаемое значение  $P$  меньше критического значения).

Авторы должны сообщить о промежуточных анализах данных, их количестве, применявшихся статистических методах (включая любые правила прекращения исследования) и времени, когда они были запланированы (до начала исследования, до того, как комитет по мониторингу данных увидит какие-либо промежуточные данные по распределению, или позднее). Эта информация часто не включается в опубликованные статьи об исследованиях [133], даже в тех исследованиях, которые сообщают о прекращении раньше, чем планировалось [134].

### Рандомизация

**Пункт 8а. Метод, используемый для генерации последовательности случайного распределения участников исследования**

*Примеры:* «Независимые фармацевты отпускали либо ингаляторы с активным веществом, либо плацебо в соответствии с составленным компьютером списком рандомизации» [63].

«Для распределения участников использовался сгенерированный компьютером список случайных чисел» [135].

*Объяснение:* Участники должны быть распределены в группы сравнения в исследовании на основе рандомизации (случайного процесса, характеризующегося непредсказуемостью) (вставка 1). Авторы должны предоставить достаточную информацию, чтобы читатель мог оценить методы, использованные для создания последовательности случайного распределения



в группы сравнения, и вероятность возникновения систематической ошибки на этом этапе. Важно, чтобы информация о процессе рандомизации была включена в основную часть статьи, а не в виде отдельного дополнительного файла, что может быть пропущено читателем.

Термин «рандомизированный» имеет точное математическое значение. При случайном распределении каждый участник имеет известную вероятность получения каждого вмешательства до того, как оно будет применено, но фактически назначенное вмешательство определяется случайным образом и не может быть предсказано. Однако термин «рандомизированный» часто необоснованно используется в литературе для описания исследований, в которых применялись неслучайные, детерминированные методы распределения участников на основании очередности, номеров историй болезни или даты рождения. Когда исследователи используют такие неслучайные методы, они должны точно их описывать и не применять термин «рандомизированный» или любой его синоним. Даже термин «псевдорандомизированный» неприемлем для описания таких исследований. Исследования, основанные на неслучайных методах, обычно дают смещенные (предвзятые) результаты [2–4, 136]. Систематические ошибки, предположительно, возникают из-за невозможности сохранить в тайне принцип распределения участников в группы сравнения (см. пункт 9).

Существует много эффективных методов генерации случайной последовательности. Однако читатели не могут судить об адекватности использованных в РКИ методов только по таким терминам, как «случайное распределение», «рандомизация» или «случайное», без дальнейшего уточнения. Авторы должны указать использованный метод генерации случайной последовательности, например таблица случайных чисел или компьютеризированный генератор случайных чисел. Последовательность может быть получена методом минимизации, неслучайным, но общепринятым методом (вставка 2).

В некоторых исследованиях участников намеренно распределяют в группы в неравных количествах по каждому вмешательству, например, чтобы получить больше опыта применения новой процедуры или ограничить расходы на проведение исследования. В таких случаях авторы должны указать коэффициент рандомизации (например, 2:1 или два участника лечения на каждого участника контроля) (см. пункт 3а).

В репрезентативной выборке исследований, проиндексированных PubMed в 2000 году, только 21% сообщили об адекватном подходе к генерации случайных последовательностей [16]; этот показатель увеличился до 34% для аналогичной когорты индексированных PubMed исследований в 2006 году [17]. Более чем в 90% этих случаев исследователи использовали генератор случайных чисел на компьютере или таблицу случайных чисел.

## Вставка 2. Рандомизация и минимизация

**•Простая рандомизация** — чистая рандомизация, основанная на одном коэффициенте распределения. Простая рандомизация с соотношением распределения 1:1 аналогична подбрасыванию монеты, хотя мы не поддерживаем подбрасывание монеты для рандомизации в РКИ. «Простой» — это несколько неправильное название. В то время как другие схемы рандомизации кажутся сложными и изощренными, на самом деле простая рандомизация элегантно сложна, поскольку она более непредсказуема и превосходит все другие альтернативы по уровню предотвращения смещения.

**•Ограниченная рандомизация** — любой рандомизированный подход, отличный от простой рандомизации. Заблокированная рандомизация является наиболее распространенной формой. Другие средства ограниченной рандомизации включают замену, смещенную монету и рандомизацию урн, хотя они используются гораздо реже [141].

**•Заблокированная рандомизация.** Рандомизация внутри блоков используется для обеспечения того, чтобы группы сравнения были созданы в соответствии с заданным соотношением, обычно 1:1, или группами примерно одинакового размера. Рандомизация внутри блоков может быть использована, чтобы обеспечить баланс размеров групп в любом периоде исследования. Например, в каждом блоке из восьми участников по четыре будут распределены в каждую группу исследования [142]. Улучшение баланса достигается за счет уменьшения непредсказуемости последовательности. Хотя вмешательства назначаются в случайном порядке в пределах каждого блока, человек, проводящий исследование, может сделать вывод о некоторых следующих распределениях лечения, если известен размер блока [143]. Ослепление вмешательств, использование больших размеров блоков и случайное изменение размера блоков может решить эту проблему.

**•Стратифицированная рандомизация** используется для обеспечения хорошего баланса характеристик участников в каждой группе. При случайном распределении, особенно в небольших исследованиях, группы сравнения могут оказаться неоднородными по некоторым исходным характеристикам участников, например по возрасту и стадии заболевания. Это снижает надежность результатов исследования [144]. Такого дисбаланса можно избежать, не жертвуя преимуществами рандомизации. Стратификация гарантирует, что количество участников, получающих каждое вмешательство, точно сбалансировано внутри каждой страты (подгруппы). Стратифицированная рандомизация достигается путем проведения отдельной процедуры рандомизации в каждой из двух или более подгрупп участников, выделенных



по определенному признаку (например, среди лиц, которые определяют каждый исследовательский центр, лиц определенного возраста или с определенной тяжестью заболевания). Стратификация по исследовательским центрам распространена в многоцентровых исследованиях. Стратификация требует некоторой формы ограничения (например, блокировки внутри страт). Стратификация без блокировки малоэффективна.

**•Минимизация** обеспечивает баланс между группами вмешательства по нескольким характеристикам пациентов (таким как возраст) [22, 60]. Только первый пациент действительно распределяется случайным образом, а для каждого последующего участника лечение определяют так, чтобы свести к минимуму имеющийся в этот момент дисбаланс по выбранным факторам между группами. В дальнейшем может быть использован этот подход к распределению в группы лечения или может быть сделан случайный выбор в пользу вмешательства, которое может уменьшить неоднородность групп (например, с вероятностью, равной 0,8). Обычно предпочтительнее использовать случайную составляющую. Преимущество минимизации состоит в том, что малые группы получают очень похожими по характеристикам участников на всех этапах исследования.

Минимизация предлагает единственную приемлемую альтернативу рандомизации, и некоторые утверждают, что этот метод эффективнее рандомизации [145]. С другой стороны, минимизация не имеет теоретической основы для устранения предвзятости по всем известным и неизвестным факторам. Тем не менее в целом исследования, в которых используется метод минимизации, считаются методологически эквивалентными рандомизированным исследованиям, даже без применения элемента случайности.

#### **Пункт 86. Тип рандомизации; детализация любых ограничений (таких как объединение в группы и размер групп)**

Примеры: «Последовательность рандомизации была создана с использованием статистического программного обеспечения Stata 9.0 (StataCorp, College Station, TX) и стратифицирована по центрам с распределением 1:1 с использованием случайных размеров блоков 2, 4 и 6» [137].

«Участники были случайным образом распределены в соответствии с простыми процедурами рандомизации (компьютеризированные случайные числа) в 1 из 2 групп лечения» [138].

Объяснение. В исследованиях с участием нескольких сотен или более участников обычно можно доверять простой рандомизации для формирования одинаковых чисел в двух группах исследований [139] и для создания групп, которые примерно сопоставимы с точки зрения известных и неизвестных

прогностических переменных [140]. Для небольших исследований (см. пункт 7а) и даже для исследований, которые не должны быть небольшими, поскольку они могут прекратиться до достижения необходимого размера, может быть полезна некоторая ограниченная рандомизация чтобы сбалансировать группы по размеру или характеристикам (вставка 2).

Важно отметить, не использовались ли какие-либо дополнительные методы ограничения, указав их или заявив, что была проведена «простая рандомизация». В противном случае следует указать методы, используемые для ограничения рандомизации, а также метод, используемый для генерации случайной последовательности. При использовании блоковой рандомизации авторы должны предоставить подробную информацию о том, как блоки были сгенерированы (например, с использованием конструкции переставленных блоков с компьютерным генератором случайных чисел), какой был размер блоков, а также информацию о том, был ли размер блоков фиксированным или варьировался случайным образом. Если исследователи узнают о размере(ах) блока, необходимо сообщить об этом, так как данная информация может привести к дешифрованию. При проведении стратифицированной рандомизации авторам следует перечислить принципы составления подгрупп и блоков (такие как место выборки, пол, стадия заболевания), пороговые значения категоризации в пластах и метод, использованный для ограничения. Хотя стратификация является эффективным методом, особенно для небольших исследований, однако ее сложно реализовать и она может оказаться невозможной при учете большого числа признаков. Авторы должны четко сообщать о применении процесса минимизации (вставка 2), переменных, включенных в схему, и использовании элемента случайности.

Только в 9% из 206 статей об исследованиях в специализированных журналах [23] и в 39% из 80 статей об исследованиях в общих медицинских журналах сообщали об использовании стратификации [32]. В каждом случае только около половины статей упоминали об использовании ограниченной рандомизации. Однако эти исследования, а также исследования, по данным Adetugbo и Williams [8], показали, что во многих статьях о РКИ, авторы которых не упоминают о применении блокирования или стратификации, размеры групп часто одинаковые или почти одинаковые. Одним из возможных объяснений близкого баланса в числах является занижение сведений об использовании ограниченной рандомизации.

**Пункт 9. Механизм, используемый для осуществления случайной последовательности распределения участников в группы исследования (такой как последовательно пронумерованные контейнеры), описывающий любые шаги,**

**предпринятые для сокрытия этой последовательности до тех пор, пока не будут назначены вмешательства**

*Примеры:* «Доксициклин и плацебо были в форме капсул и идентичны по внешнему виду. Они были предварительно упакованы во флаконах и последовательно пронумерованы для каждой женщины в соответствии с графиком рандомизации. Каждой женщине был присвоен порядковый номер, и они получали капсулы в соответствующем расфасованном флаконе» [146].

«Последовательность распределения была скрыта от исследователя (JR), который регистрировал и оценивал участников, с помощью последовательно пронумерованных, непрозрачных, запечатанных и скрепленных конвертах. Внутри конверта использовалась алюминиевая фольга, чтобы сделать конверт непроницаемым для интенсивного света. Чтобы предотвратить нарушение порядка распределения, имя и дата рождения участника были написаны на конверте, а из запечатанного конверта была сделана видеокассета с видимыми данными участника. Копировальная бумага внутри конверта перенесла информацию на карточку распределения внутри конверта, а второй исследователь (CC) позже просмотрел видеокассеты, чтобы убедиться, что конверты все еще были запечатаны, когда на них были написаны имена участников. Соответствующие конверты открывались только после того, как зачисленные участники завершили все базовые оценки и пришло время распределять вмешательство» [147].

*Объяснение.* В пункте 8а обсуждается процесс генерации непредсказуемой последовательности распределения участников в группы исследования. Большое значение имеет то, как эта последовательность применяется при включении участников в исследование (вставка 1). Сгенерированный график распределения должен быть реализован с использованием сокрытия распределения [23] — критически важного механизма, который позволяет сохранять назначенное лечение в тайне от исполнителей и, таким образом, предупреждает возможное субъективное воздействие на результаты исследования. При принятии решения о включении или отклонении от включения участника исследования, а также при получении информированного согласия участника нет необходимости учитывать, в какую группу будет отнесен следующий участник [148].

Сокрытие распределения не следует путать с ослеплением (см. пункт 11). Сокрытие распределения направлено на предотвращение систематической ошибки, связанной с отбором участников, сохраняет в тайне последовательность их отнесения к той или иной группе до момента распределения и всегда может быть успешно реализовано [2]. Напротив, ослепление предназначено для предотвращения систематических ошибок, связанных с ходом исследования или выявлением и подтверждением определенного клинического исхода после распределения в группы, и далеко не всегда может быть реализовано [23].

Однако без надлежащего сокрытия распределения даже случайные, непредсказуемые последовательности распределения могут быть нарушены [2, 149].

Особенно желательно применение централизованного распределения или распределения «третьим лицом». Многие эффективные подходы сокрытия распределения включают привлечение независимого внешнего вмешательства. Использование техники централизованной рандомизации по телефону или через аптеку — два распространенных метода. Автоматизированные системы назначения, вероятно, станут более распространенными [150]. Когда рандомизированное распределение с внешним участием невозможно, отличным методом сокрытия распределения является использование пронумерованных контейнеров. Вмешательства (часто непосредственно лекарства) запечатаны в последовательно пронумерованные идентичные контейнеры в соответствии с последовательностью распределения [151]. Вложение назначений в последовательно пронумерованные, непрозрачные, запечатанные конверты может быть хорошим механизмом сокрытия распределения, если он тщательно разрабатывается и контролируется. Однако этот метод может оказаться неэффективным при плохом качестве выполнения. Исследователи должны убедиться, что конверты непрозрачны, когда их держат на свету, а вскрытие конвертов производится последовательно и только после того, как на них были написаны имя участника и другие необходимые данные [143].

Ряд методологических исследований предоставляет эмпирические данные в поддержку этих мер предосторожности [152, 153]. Исследования, в которых последовательность распределения была неадекватно или нечетко скрыта, дали более высокие оценки эффектов лечения, чем исследования, в которых авторы сообщали об адекватном сокрытии распределения. Эти результаты обеспечивают убедительные эмпирические доказательства того, что неадекватное сокрытие распределения способствует систематической ошибке в оценке эффектов лечения.

Несмотря на важность механизма сокрытия распределения, в опубликованных статьях такие подробности часто не упоминаются. Механизм, используемый для распределения вмешательств, был описан в 89% статей об исследованиях по ревматоидному артриту [108], в 48% статей о РКИ в журналах по акушерству и гинекологии [23] и в 44% статей об исследованиях в общих медицинских журналах [32]. В более широкой репрезентативной выборке из всех рандомизированных исследований, проиндексированных в PubMed, только 18% сообщили о каком-либо механизме сокрытия распределения, но некоторые из этих описанных механизмов были неадекватными [16].

**Пункт 10. Разработка случайной последовательности распределения участников в группы исследования, регистрация участников, распределение участников по группам вмешательств**

*Примеры:* «Определение того, каким больным будут назначены терапия стрептомицином и постельный

режим (группа S) или только постельный режим (контрольная группа C), проводилось с помощью порядка рандомизации, основанного на результатах процесса генерации случайных чисел, который профессор Бредфорд Хилл проводил отдельно для мужчин и женщин в каждом медицинском центре. Информация о рандомизации была неизвестна ни исследователям, ни координатору исследования... После одобрения специальной комиссией включения пациента, но еще до поступления пациента в центр лечения стрептомицином в центральном офисе вскрывали конверт с соответствующим номером; на карте внутри конверта было указано, в какую группу лечения отнесен больной (группу S или группу C), затем эту информацию передавали медицинскому работнику центра» [24].

«Сведения о выделенной группе были даны на цветных карточках, помещенных в последовательно пронумерованные, непрозрачные, запечатанные конверты. Они были подготовлены в NPEU (National Perinatal Epidemiology Unit — Национальное подразделение перинатальной эпидемиологии) и хранились в согласованном месте в каждой палате. Рандомизация проводилась в конце 2-го периода родов, когда акушерка информировала о начале естественных родов. Для включения женщины в исследование акушерка открывала следующий последовательно пронумерованный конверт» [154].

«Заблокированная рандомизация проводилась с помощью составленного компьютером списка случайных чисел, подготовленного исследователем, не участвовавшим в клиническом исследовании. Мы распределяли на группы пациентов, поступающих для проведения процедуры, связанной с онкологическим заболеванием. После того как медсестра-исследователь получала согласие пациента, она связывалась с контактным лицом, которое не было связано с процессом распределения участников исследования на группы» [155].

**Объяснение.** Как отмечено в пункте 9, сокрытие назначенного вмешательства на этапе включения участников в исследование особенно важно. Таким образом, помимо методов сокрытия распределения важно знать, как осуществлялась рандомизация пациентов, в частности, кто создавал случайную последовательность распределения, проводил набор участников и их распределение по группам вмешательств.

Процесс рандомизации участников исследования состоит из трех различных этапов: создание случайной последовательности, сокрытие распределения и реализация процесса (вставка 3). Хотя в каждом из этих процессов один исследователь может выполнять несколько задач, следует стремиться к полному разделению людей, занимающихся генерацией и сокрытием распределения, от людей, занимающихся выполнением заданий. Таким образом, если кто-то участвует в этапах генерации последовательности или сокрытия распределения, в идеале он не должен участвовать в этапе реализации.

Даже при безупречном качестве процесса рандомизации неспособность разделить создание и сокрытие последовательности распределения от собственно

процесса реализации может привести к систематической ошибке. Например, исследователь, участвовавший в процессе генерации последовательности распределения участников в группы вмешательств, может сохранить копию и воспользоваться ею при беседе с потенциальными участниками исследования. Таким образом, это может повлиять на процесс включения пациентов в исследование или назначения им лечения, несмотря на то, что последовательность была непредсказуемой. Также исследователи должны не только обеспечить непредсказуемость последовательности распределения, но и хранить ее недоступно (например, в сейфе в здании, довольно недоступном для места регистрации) даже для лиц, которые ее создали. В статье об исследовании должно быть указано, где исследователи хранили список распределения.

### **Вставка 3. Этапы типичного процесса рандомизации**

#### **Генерация случайной последовательности**

- Сгенерируйте последовательность распределения некоторой случайной процедурой

#### **Соккрытие распределения**

- Разработать механизм сокрытия распределения (например, пронумерованные идентичные емкости или последовательно пронумерованные запечатанные непрозрачные конверты)
- Подготовить механизм сокрытия распределения, используя последовательность распределения, полученную на этапе генерации последовательности

#### **Создание случайной последовательности**

- Включение участников:
  - оценка соответствия кандидата критериям включения;
  - обсуждение исследования с пациентом;
  - получение информированного согласия больного;
  - включение больного в исследование
- Раскрытие информации об отнесении участника к той или иной группе (например, вскрытие контейнера или конверта)
- Применение назначенного вмешательства

**Пункт 11а. Если было проведено слепое исследование, указать, кто был ослеплен после определения в группы вмешательств (например, участники, исполнители, лица, оценивающие исходы) и каким образом**

**Примеры:** «В то время как пациенты и врачи, отнесенные к группе вмешательства, знали о выделенной группе, лица, оценивающие результаты исследования, и аналитики данных не знали о распределении» [156].

«Ослепление и уравниловность строго поддерживались, подчеркивая персоналу и участникам



вмешательства, что каждая диета придерживается принципов здорового образа жизни и каждая из них, по мнению некоторых экспертов, лучше подходит для долгосрочной потери веса. За исключением интервенционистов (диетологов и психологов-бихевиористов), исследователи и сотрудники не знали о назначении участникам диеты. В исследовании придерживались установленных процессов для сохранения разделения между исследователями, которые оценивают результаты, и исследователями, которые осуществляют вмешательство. Сотрудники, получившие результаты измерений, не были проинформированы о распределении диеты по группам. Исследователи, проводившие вмешательство, диетологи и поведенческие психологи не оценивали результаты. Все исследователи, персонал и участники исследования были замаскированы для оценки результатов исследования» [157].

**Объяснение:** Термин «ослепление» или «маскирование вмешательств» означает сокрытие информации о назначенных вмешательствах от людей, участвующих в исследовании, на которых эта информация потенциально может повлиять. Ослепление — важная защита от предвзятости, особенно при оценке субъективных результатов [153].

Бенджамин Франклин считается первым, кто использовал ослепление в научном эксперименте [158]. Он завязал участникам глаза, чтобы они не знали, когда он применяет месмеризм (популярную «целебную жидкость» XVIII века), и тем самым показал, что месмеризм — это обман. Основываясь на этом эксперименте, научное сообщество признало способность ослепления уменьшать предвзятость, и эта стратегия остается широко используемой стратегией в научных экспериментах.

В вставке 4 в терминологии ослепления определяются группы лиц (такие как участники исследования, исполнители, лица, участвующие в сборе данных, оценивающие результаты исследования, и аналитики данных), которые потенциально могут внести предвзятость в исследование, зная распределение вмешательств. Пациенты, которые знают о своем назначении лечения, могут реагировать по-разному (например, реагировать более благоприятно, если они получают новое лечение) [153]. Отсутствие ослепления также может повлиять на соблюдение режима вмешательства, использование сопутствующих вмешательств и риск выбывания из исследования.

Неослепленные исследователи могут вводить аналогичные предубеждения, а неослепленные лица, участвующие в сборе данных, могут по-разному оценивать результаты (например, частоту или время), повторять измерения аномальных результатов или оказывать поддержку при проведении тестирования. Неослепленные лица, оценивающие результаты исследования, могут по-разному оценивать субъективные результаты, а неослепленные аналитики данных могут внести предвзятость за счет выбора аналитических стратегий, таких как выбор благоприятных моментов времени или результатов, а также путем принятия решений об исключении пациентов из анализа.

Эти предубеждения были хорошо задокументированы [71, 153, 159–162].

Ослепление, в отличие от сокрытия распределения (см. пункт 10), не всегда может быть целесообразным или возможным. Примером может служить исследование, в котором сравнивалась интенсивность боли, связанной с забором крови из мочки уха или пальца [163]. Ослепление особенно важно, когда оценка исхода включает некоторую субъективность, например при оценке боли. Ослепление лиц, регистрирующих данные, и лиц, выносящих решения, вряд ли будет иметь значение для объективных исходов, таких как смерть по любой причине. Однако даже в этом случае отсутствие ослепления участников или исследователей может привести к другим проблемам, таким как отсев данных [164]. В некоторых исследованиях, особенно хирургического профиля, применение двойного слепого метода (ослепление участников исследования и хирургов) часто затруднено или невозможно, но ослепление лиц, осуществляющих сбор данных, и лиц, оценивающих результаты, часто достижимо. Например, фотографии поражения могут быть сделаны до и после лечения и оценены внешним наблюдателем [165]. Независимо от того, возможно ли ослепление, авторы могут и должны всегда указывать, кто был ослеплен (то есть участники, медицинские работники, лица, участвующие в сборе данных или оценивающие результаты исследования).

К сожалению, авторы часто не сообщают, применялось ли ослепление [166]. Так, информации о применении слепого метода нет в 51% из 506 отчетов о РКИ при муковисцидозе [167], в 33% из 196 отчетов о РКИ у больных ревматоидным артритом [108] и в 38% из 68 отчетов о РКИ в дерматологии [8]. До тех пор пока авторы исследований не улучшат данные об использовании ослепления, читателям будет трудно судить о достоверности исследований, которые они могут захотеть использовать в своей клинической практике.

Термин «маскирование» иногда используется вместо «ослепления», чтобы избежать путаницы с медицинским состоянием отсутствия зрения (слепота). Тем не менее термин «ослепление» в методологическом смысле понятен во всем мире и тоже приемлем для представления статей о РКИ [165, 168].

#### **Вставка 4. Терминология, используемая в методе ослепления**

*Чтобы научный термин имел полезность, он должен быть последовательным в своем использовании и толковании. Авторы исследований обычно используют термин «двойной слепой» и реже термин «простой слепой» или «тройной слепой». Проблема с этим лексиконом заключается в том, что существуют большие различия в интерпретациях этих терминов клиницистами и определениях этих терминов в эпидемиологических учебниках [169]. Более того, исследование 200 РКИ, описанных*



как двойные слепые, выявило 18 различных комбинаций групп, фактически ослепленных, когда авторы этих исследований были опрошены, и примерно в одном из каждых пяти этих исследований, зарегистрированных как двойные слепые, не ослепляли ни участников, ни медицинских работников, ни сборщиков данных [170].

Это исследование показывает, что термины неоднозначны, и поэтому авторам и редакторам следует отказаться от их использования. Вместо этого авторы должны явно сообщать об ослеплении людей, для которых ослепление может повлиять на достоверность исследования.

К медицинским работникам относится весь персонал (например, врачи, мануальные терапевты, физиотерапевты, медсестры), который ухаживает за участниками во время исследования. Регистраторы данных — это лица, которые собирают данные о результатах исследований. Ответственные за результаты — это лица, которые определяют, имел ли участник какие-либо последствия, представляющие интерес.

Некоторые исследователи также выступали за ослепление и сообщали об ослеплении комитету по мониторингу данных и авторам статей [160]. Ослепление этих групп встречается редко, и необходимость их ослепления обсуждается [171].

Иногда одна группа лиц (например, представители здравоохранения) — это те же лица, выполняющие другую роль в исследовании (например, регистраторы данных). Даже если это так, авторы должны прямо указать ослепляющий статус этих групп, чтобы читатели могли судить о достоверности исследования.

#### **Пункт 11б. Если применимо, описание сходства вмешательств**

*Пример:* «Jamieson Laboratories Inc. предоставила 500 мг Ниацина с немедленным высвобождением в белых, продолговатых, разделенных пополам таблетках. Мы независимо друг от друга подтвердили содержание таблеток с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии... Плацебо соответствовало исследуемому препарату по вкусу, цвету и размеру и содержало микрокристаллическую целлюлозу, диоксид кремния, дикальцийфосфат, стеарат магния и стеариновую кислоту» [172].

*Объяснение.* Подобно тому, как мы ищем доказательства в действительно случайном назначении вмешательства, мы стремимся получить доказательства эффективности метода ослепления. В исследованиях с ослеплением участников или медицинских работников авторы должны указать сходство характеристик вмешательств (таких как внешний вид, вкус, запах и способ введения) [35, 173].

Некоторые люди выступают за тестирование на ослепление, спрашивая участников или медицинских работников в конце исследования, считают ли они, что участник получил экспериментальное или

контрольное вмешательство [174]. Поскольку участники и исследователи обычно знают, прошел ли участник первичный результат, это затрудняет определение того, отражают ли их ответы неудачу ослепления или точные предположения об эффективности вмешательства [175]. Учитывая неопределенность, связанную с этим типом информации, мы убрали из заявления CONSORT 2010 рекомендацию сообщать об этом типе тестирования для ослепления. Однако мы выступаем за то, чтобы авторы сообщали обо всех известных компромиссах в ослеплении. Например, авторы должны сообщать, было ли необходимо освободить кого-либо из участников в любой момент проведения исследования.

#### **Пункт 12а. Статистические методы, используемые для сравнения групп по первичным и вторичным результатам**

*Пример:* «Первичной конечной точкой было изменение массы тела в течение 20 недель исследования в группе пациентов, получавших лечение. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение окружности талии, систолического и диастолического артериального давления, распространенность метаболического синдрома. Мы использовали ковариационный анализ (ANCOVA) для первичной конечной точки и для вторичных конечных точек окружности талии, артериального давления и результатов, сообщаемых пациентами; это было дополнено анализом повторных измерений. Модель ANCOVA включала лечение, страну и пол в качестве фиксированных эффектов, а массу тела при рандомизации в качестве ковариации. Мы стремились оценить, свидетельствуют ли данные о превосходстве каждой дозы Лираглутида над плацебо (основная цель) и Орлистатом (вторичная цель)» [176].

*Объяснение.* Существует много различных методов анализа данных, не все из которых могут быть применимы в конкретной ситуации. Важно указать все методы статистической оценки, использованные при каждом анализе, и затем подробно описать их в разделе «Результаты». Принцип, которому необходимо следовать, заключается в следующем: «Описывать статистические методы достаточно подробно, чтобы компетентный/опытный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить представленные результаты» ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Также важно описать детали статистического анализа, такие как ИТТ-анализ (*Intention-to-treat analysis*) — анализ по назначенному лечению (вставка 6).

Почти все методы статистического анализа позволяют рассчитать размер эффекта лечения, который определяется различием между исходами в группах сравнения. Для оценки эффекта лечения авторы должны привести его доверительный интервал, который указывает диапазон неопределенности для истинного эффекта лечения. Доверительный интервал можно интерпретировать как диапазон значений эффекта лечения, который совместим с наблюдаемыми данными. Принято считать, что 95-процентный

доверительный интервал дает диапазон, включающий в себя истинное значение 95 из 100 аналогичных исследований.

Результаты исследования можно также оценить с точки зрения их статистической значимости. Значение  $P$  представляет собой вероятность того, что выявленные различия могли возникнуть случайно при отсутствии реальных различий эффекта вмешательства. Предпочтительнее приводить фактические значения  $P$  (например,  $P = 0,003$ ), а не пороговые значения, такие как  $P < 0,05$  [48, 177].

Стандартные методы анализа предполагают, что данные являются «независимыми». Для контролируемых исследований это обычно означает, что у каждого участника зарегистрировано одно значение из учаемого исхода. Обработка нескольких наблюдений от одного участника как независимых данных — серьезная ошибка; такие данные получаются, когда исходы оценивают по результатам измерений различных частей тела, что нередко имеет место в стоматологии и ревматологии. При статистическом анализе данных должен учитываться только один результат наблюдения у каждого участника [178, 179], в противном случае необходимо применять сложные статистические расчеты [180]. Некорректный анализ множественных наблюдений был отмечен в 123 (63%) из 196 исследований у больных ревматоидным артритом [108].

**Пункт 126. Методы для дополнительного анализа, такие как анализ подгрупп и скорректированный анализ**

*Примеры:* «При сравнении долей больных с ответной реакцией на лечение в группах вмешательства применялся критерий Х-квадрат ( $\chi^2$ ) Mantel-Haenszel, скорректированный с учетом такой переменной стратификации, как использование метотрексата» [103].

«С помощью стратифицированных моделей пропорциональных рисков Кокса были проведены предварительные анализы подгрупп в соответствии с назначением(ями) антиоксидантной терапии, наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, потреблением фолиевой кислоты с пищей, курением, диабетом, приемом аспирина, гормональной терапией и использованием поливитаминов. В этих анализах использовались базовые оценки воздействия, и они были ограничены участниками с непропущенными данными о подгруппах на исходном уровне» [181].

*Объяснение.* Как и в случае первичного анализа, следует четко указать метод анализа в подгруппах. Наиболее убедительными являются методы, которые основаны на выявлении доказательств различия в эффекте лечения при сравнении с дополнительными подгруппами (например, между пожилыми и молодыми участниками). Это сравнение известно как тест для выявления взаимодействий [182, 183]. Распространенным, но менее надежным подходом является сравнение значений  $P$ , полученных при оценке размера эффекта лечения при отдельном анализе

в каждой подгруппе. Такой подход может привести к ошибочному выводу о более выраженном эффекте лечения (взаимодействии) в подгруппах на основании одного значимого и одного незначимого значения  $P$  [184]. Такие выводы имеют высокий процент ложноположительных результатов.

Из-за высокого риска ложных результатов анализ в подгруппах часто не рекомендуется [14, 185]. Сравнение подгрупп постфактум (или *post hoc* — анализ, проводимый после первоначальной статистической обработки данных), вероятно, не будет подтверждено дальнейшими исследованиями. Подобные анализы не вызывают большого доверия.

В некоторых исследованиях дисбаланс групп по характеристикам участников корректируется с помощью той или иной формы множественного регрессионного анализа. Хотя потребность в корректировке при РКИ значительно меньше, чем в эпидемиологических исследованиях, скорректированный анализ может оказаться целесообразным, особенно если одна или несколько прогностических переменных считаются более важными, чем остальные [186]. В идеале скорректированный анализ должен быть указан в протоколе исследования (см. пункт 24). Например, часто рекомендуется корректировка любых переменных стратификации (см. пункт 8b), исходя из принципа, что стратегия анализа должна соответствовать плану. В РКИ решение о применении скорректированного анализа не должно определяться тем, насколько статистически значимы различия исходных характеристик участников в разных группах (см. пункт 16) [183, 187]. Следует указать обоснование применения любого скорректированного анализа и использованных статистических методов.

Авторы должны обосновать выбор переменных, которые были скорректированы, указать, как были обработаны непрерывные переменные, указать, был ли анализ запланирован или решение о его проведении было принято после полученных данных [188]. Обзоры опубликованных статей об исследованиях показывают, что представление результатов о скорректированных анализах не отвечают всем этим требованиям [188–191].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rennie D. CONSORT revised-improving the reporting of randomized trials. JAMA 2001;285:2006-7.
2. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-12.
3. Moher D. CONSORT: an evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials. Consolidated Standards of Reporting Trials. JAMA 1998;279:1489-91.
4. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Quality of randomised clinical trials affects estimates of intervention efficacy. Rome, Italy: 7th Cochrane Colloquium; 1999.
5. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ 2001;323:42-6.
6. Veldhuyzen van Zanten SJ, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyren O, Bradley LA, et al. Drug treatment of functional dyspepsia:

a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:660-73.

7. Talley NJ, Owen BK, Boyce P, Paterson K. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:277-83.

8. Adetugbo K, Williams H. How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature? *Arch Dermatol* 2000;136:381-5.

9. Kjaergard LL, Nikolova D, Gluud C. Randomized clinical trials in HEPATOLOGY: predictors of quality. *Hepatology* 1999;30:1134-8.

10. Schor S, Karten I. Statistical evaluation of medical journal manuscripts. *JAMA* 1966;195:1123-8.

11. Gore SM, Jones IG, Rytter EC. Misuse of statistical methods: critical assessment of articles in *BMJ* from January to March 1976. *BMJ* 1977;1:85-7.

12. Hall JC, Hill D, Watts JM. Misuse of statistical methods in the Australasian surgical literature. *Aust N Z J Surg* 1982;52:541-3.

13. Altman DG. Statistics in medical journals. *Stat Med* 1982;1:59-71.

14. 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.

15. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994;308: 283-4.

16. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.

17. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340. c723.

18. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319: 670-4.

19. Lai TY, Wong VW, Lam RF, Cheng AC, Lam DS, Leung GM. Quality of reporting of key methodological items of randomized controlled trials in clinical ophthalmic journals. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:390-8.

20. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le LJ, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.

21. Junker CA. Adherence to published standards of reporting: a comparison of placebo-controlled trials published in English or German. *JAMA* 1998;280:247-9.

22. Altman DG. Randomisation. *BMJ* 1991;302:1481-2.

23. 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.

24. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948;2:769-82.

25. Schulz KF. Randomized controlled trials. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:245-56.

26. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology* 1990;1:421-9.

27. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med* 1982;1:345-52.

28. Kleijnen J, Gotzsche PC, Kunz R, Oxman AD, Chalmers I. So what's so special about randomisation. In: Maynard A, Chalmers I, editors. *Non-random reflections on health services research*. BMJ Books; 1997. p. 93-106.

29. Chalmers I. Assembling comparison groups to assess the effects of health care. *J R Soc Med* 1997;90:379-86.

30. Nicolucci A, Grilli R, Alexanian AA, Apolone G, Torri V, Liberati A. Quality, evolution, and clinical implications of randomized, controlled trials on the treatment of lung cancer. A lost opportunity for meta-analysis. *JAMA* 1989;262:2101-7.

31. Ah-See KW, Molony NC. A qualitative assessment of randomized controlled trials in otolaryngology. *J Laryngol Otol* 1998;112:460-3.

32. Altman DG, Dore CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990;335:149-53.

33. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.

34. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982;306:1332-7.

35. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA* 1994;272:1926-31.

36. Call for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. *Ann Intern Med* 1994;121:894-5.

37. Rennie D. Reporting randomized controlled trials. An experiment and a call for responses from readers. *JAMA* 1995;273:1054-5.

38. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.

39. 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.

40. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004;328: 702-8.

41. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337. a2390.

42. 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.

43. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148: 295-309.

44. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2006;144:364-7.

45. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2008;5:e20.

46. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1339-41.

47. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the *BMJ*. The *BMJ* Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996;313:275-83.

48. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. ACP 1997.

49. Davidoff F. News from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2000;133:229-31.

50. 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.

51. Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:1996e9.

52. 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.

53. 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.

54. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: re-revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.

55. 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.



56. 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.
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. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-94.
59. Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
60. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. John Wiley; 1983.
61. Meinert CL. Clinical trials: design, conduct and analysis. Oxford University Press; 1986.
62. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3rd ed. Springer; 1998.
63. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321:329-33.
64. Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Eval Health Prof* 2002;25:58-64.
65. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 2008;371:281-3.
66. The impact of open access upon public health. *PLoS Med* 2006;3: e252.
67. Harbourn AM, Knecht LS, Humphreys BL. Structured abstracts in MEDLINE, 1989-1991. *Bull Med Libr Assoc* 1995;83:190-5.
68. Harris AH, Standard S, Brunning JL, Casey SL, Goldberg JH, Oliver L, et al. The accuracy of abstracts in psychology journals. *J Psychol* 2002;136:141-8.
69. Pitkin RM, Branagan MA, Burmeister LF. Accuracy of data in abstracts of published research articles. *JAMA* 1999;281:1110-1.
70. Ward LG, Kendrach MG, Price SO. Accuracy of abstracts for original research articles in pharmacy journals. *Ann Pharmacother* 2004;38:1173-7.
71. Gotzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross sectional study. *BMJ* 2006;333:231-4.
72. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.
73. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113: 69-76.
74. Taddio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Ilersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. *CMAJ* 1994;150:1611-5.
75. Wager E, Middleton P. Technical editing of research reports in biomedical journals. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;. MR000002.
76. Hartley J, Sydes M, Blurton A. Obtaining information accurately and quickly: Are structured abstracts more efficient? *J Inform Sci* 1996;22:349-56.
77. 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.
78. Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999;341:1801-6.
79. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principle for medical research involving human subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul 2008; [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm) (accessed 2 June 2009).
80. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248-54.
81. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005;2:218-29.
82. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 1996;313:1390-3.
83. Sadler LC, Davison T, McCowan LM. A randomised controlled trial and meta-analysis of active management of labour. *BJOG* 2000;107: 909-15.
84. Bath FJ, Owen VE, Bath PM. Quality of full and final publications reporting acute stroke trials: a systematic review. *Stroke* 1998;29: 2203-10.
85. Blumer JL, Findling RL, Shih WJ, Soubrane C, Reed MD. Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:e770-6.
86. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saaiman A, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787-95.
87. Grant AM, Altman DG, Babiker AB, Campbell MK, Clemens FJ, Darbyshire JH, et al. Issues in data monitoring and interim analysis of trials. *Health Technol Assess* 2005;9:1-iv.
88. Gallo P, Krams M. PhRMA Working Group on adaptive designs, "White Paper." *Drug Information Journal* 2006;40:421-82.
89. Brown CH, Ten Have TR, Jo B, Dagne G, Wyman PA, Muthen B, et al. Adaptive designs for randomized trials in public health. *Annu Rev Public Health* 2009;30:1-25.
90. Kelly PJ, Sooriyachchi MR, Stallard N, Todd S. A practical comparison of group-sequential and adaptive designs. *J Biopharm Stat* 2005;15:719-38.
91. Pildal J, Chan AW, Hrobjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gotzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* 2005;330:1049.
92. 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.
93. Ndekha MJ, van Oosterhout JJ, Zijlstra EE, Manary M, Saloojee H, Manary MJ. Supplementary feeding with either ready-to-use fortified spread or corn-soy blend in wasted adults starting antiretroviral therapy in Malawi: randomised, investigator blinded, controlled trial. *BMJ* 2009;338:1867-75.
94. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *Lancet* 2005;365: 82-93.
95. Fuks A, Weijer C, Freedman B, Shapiro S, Skrutkowska M, Riaz A. A study in contrasts: eligibility criteria in a twenty-year sample of NSABP and POG clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program. Pediatric Oncology Group. *J Clin Epidemiol* 1998;51:69-79.
96. Shapiro SH, Weijer C, Freedman B. Reporting the study populations of clinical trials. Clear transmission or static on the line? *J Clin Epidemiol* 2000;53:973-9.
97. Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, Sharp GB, French AL, Young M, et al. Eligibility criteria for HIV clinical trials and generalizability of results: the gap between published reports and study protocols. *AIDS* 2005;19:1885-96.
98. Hall JC, Mills B, Nguyen H, Hall JL. Methodologic standards in surgical trials. *Surgery* 1996;119:466-72.
99. Weiss NS, Koepsell TD, Psaty BM. Generalizability of the results of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:133-5.
100. 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.

101. Rannou F, Dimet J, Boutron I, Baron G, Fayad F, Mace Y, et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:661-9.

102. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.

103. 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.

104. McDowell I, Newell C. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.

105. Streiner D, Norman C. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.

106. Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007;8:39.

107. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ* 1998;317:1191-4.

108. Gotzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials* 1989;10:31-56.

109. Marshall M, Lockwood A, Bradley C, Adams C, Joy C, Fenton M. Unpublished rating scales: a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;176:249-52.

110. Jadad AR, Boyle M, Cunnigham C, Kim M, Schachar R. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Evidence Report/Technology Assessment No. 11. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Research and Quality. AHQR publication no. 00-E005; 1999.

111. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. The efficacy and safety of methylphenidate in attention deficit disorder: A systematic review and meta-analysis. Prepared for the Therapeutics Initiative, Vancouver, B.C., and the British Columbia Ministry for Children and Families, 2000.

112. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.

113. Chan AW, Krljeza-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004;171:735-40.

114. Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, Ubbink DT. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials* 2009;10:50.

115. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.

116. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *BMJ* 1995;311:1145-8.

117. Guyatt GH, Mills EJ, Elbourne D. In the era of systematic reviews, does the size of an individual trial still matter. *PLoS Med* 2008;5:e4.

118. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet* 2005;365:1348-53.

119. Halpern SD, Karlawish JH, Berlin JA. The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. *JAMA* 2002;288:358-62.

120. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.

121. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:122-4.

122. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and

interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978;299:690-4.

123. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *BMJ* 2009;338:b1732.

124. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984;3:409-22.

125. Goodman SN, Berlin JA. The use of predicted confidence intervals when planning experiments and the misuse of power when interpreting results. *Ann Intern Med* 1994;121:200-6.

126. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Mycoses Study Group. Ann Intern Med* 2000;133:676-86.

127. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

128. Geller NL, Pocock SJ. Interim analyses in randomized clinical trials: ramifications and guidelines for practitioners. *Biometrics* 1987;43:213-23.

129. Berry DA. Interim analyses in clinical trials: classical vs. Bayesian approaches. *Stat Med* 1985;4:521-6.

130. Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ* 1992;305:235-40.

131. DeMets DL, Pocock SJ, Julian DG. The agonising negative trend in monitoring of clinical trials. *Lancet* 1999;354:1983-8.

132. Buyse M. Interim analyses, stopping rules and data monitoring in clinical trials in Europe. *Stat Med* 1993;12:509-20.

133. Sydes MR, Altman DG, Babiker AB, Parmar MK, Spiegelhalter DJ. Reported use of data monitoring committees in the main published reports of randomized controlled trials: a cross-sectional study. *Clin Trials* 2004;1:48-59.

134. 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.

135. Coutinho IC, Ramos de Amorim MM, Katz L, Bandeira de Ferraz AA. Uterine exteriorization compared with in situ repair at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:639-47.

136. 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.

137. Creinin MD, Meyn LA, Borgatta L, Barnhart K, Jensen J, Burke AE, et al. Multicenter comparison of the contraceptive ring and patch: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:267-77.

138. Tate DF, Jackvony EH, Wing RR. Effects of internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1833-6.

139. Lachin JM. Properties of simple randomization in clinical trials. *Control Clin Trials* 1988;9:312-26.

140. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.

141. Schulz KF, Grimes DA. The Lancet handbook of essential concepts in clinical research. Elsevier; 2006.

142. Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ* 1999;319:703-4.

143. Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA* 1995;274:1456-8.

144. Enas GG, Enas NH, Spradlin CT, Wilson MG, Wiltse CG. Baseline comparability in clinical trials: prevention of poststudy anxiety. *Drug Information Journal* 1990;24:541-8.

145. Treasure T, MacRae KD. Minimisation: the platinum standard for trials? Randomisation doesn't guarantee similarity of groups; minimisation does. *BMJ* 1998;317:362-3.

146. Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR, Grimes DA, Mati JK, Rosenthal SM, et al. Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:412-9.

147. Radford JA, Landorf KB, Buchbinder R, Cook C. Effectiveness of low-Dye taping for the short-term treatment of plantar heel pain: a randomised trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:64.
148. Chalmers TC, Levin H, Sacks HS, Reitman D, Berrier J, Nagalingam R. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. I: Control of bias and comparison with large co-operative trials. *Stat Med* 1987;6:315-28.
149. Pocock SJ. Statistical aspects of clinical trial design. *Statistician* 1982;31:1-18.
150. Haag U. Technologies for automating randomized treatment assignment in clinical trials. *Drug Information Journal* 1998;32:11.
151. Piaggio G, Elbourne D, Schulz KF, Villar J, Pinol AP, Gulmezoglu AM. The reporting of methods for reducing and detecting bias: an example from the WHO Misoprostol Third Stage of Labour equivalence randomised controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:19.
152. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol* 2007;36:847-57.
153. 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.
154. McCandlish R, Bowler U, van Asten H, Berridge G, Winter C, Sames L, et al. A randomised controlled trial of care of the perineum during second stage of normal labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1262-72.
155. Webster J, Clarke S, Paterson D, Hutton A, van Dyk S, Gale C, et al. Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337: a339.
156. Smith SA, Shah ND, Bryant SC, Christianson TJ, Bjornsen SS, Giesler PD, et al. Chronic care model and shared care in diabetes: randomized trial of an electronic decision support system. *Mayo Clin Proc* 2008;83:747-57.
157. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360: 859-73.
158. Kaptchuk TJ. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med* 1998;72:389-433.
159. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984;39:818-22.
160. Gotzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Control Clin Trials* 1996;17:285-90.
161. Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, Kapikian AZ, Lewis TL, Lynch JM. Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. *JAMA* 1975;231:1038-42.
162. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
163. Carley SD, Libetta C, Flavin B, Butler J, Tong N, Sammy I. An open prospective randomised trial to reduce the pain of blood glucose testing: ear versus thumb. *BMJ* 2000;321:20.
164. Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002;136:254-9.
165. Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000;321:504.
166. Montori VM, Bhandari M, Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. In the dark: the reporting of blinding status in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2002;55:787-90.
167. Cheng K, Smyth RL, Motley J, O'Hea U, Ashby D. Randomized controlled trials in cystic fibrosis (1966-1997) categorized by time, design, and intervention. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:1-7.
168. Lang T. Masking or blinding? An unscientific survey of mostly medical journal editors on the great debate. *Med Gen Med* 2000;2:E25.
169. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Lacchetti C, Montori VM, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:2000-3.
170. Haahr MT, Hrobjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials* 2006;3:360-5.
171. Meinert CL. Masked monitoring in clinical trials: blind stupidity? *N Engl J Med* 1998;338:1381-2.
172. Mills E, Prousky J, Raskin G, Gagnier J, Rachlis B, Montori VM, et al. The safety of over-the-counter niacin. A randomized placebo-controlled trial [ISRCTN18054903]. *BMC Clin Pharmacol* 2003;3:4.
173. 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.
174. Fergusson D, Glass KC, Waring D, Shapiro S. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. *BMJ* 2004;328:432.
175. Sackett DL. Turning a blind eye: why we don't test for blindness at the end of our trials. *BMJ* 2004;328:1136.
176. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.
177. 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.
178. Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Units of analysis. *BMJ* 1997;314:1874.
179. Bolton S. Independence and statistical inference in clinical trial designs: a tutorial review. *J Clin Pharmacol* 1998;38:408-12.
180. Greenland S. Principles of multilevel modelling. *Int J Epidemiol* 2000;29:158-67.
181. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299: 2027-36.
182. Matthews JN, Altman DG. Interaction 3: How to examine heterogeneity. *BMJ* 1996;313:862.
183. 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.
184. Matthews JN, Altman DG. Statistics notes. Interaction 2: Compare effect sizes not P values. *BMJ* 1996;313:808.
185. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78-84.
186. Steyerberg EW, Bossuyt PM, Lee KL. Clinical trials in acute myocardial infarction: should we adjust for baseline characteristics? *Am Heart J* 2000;139:745-51.
187. Altman DG. Adjustment for covariate imbalance. In: Armitage P, Colton T, editors. *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley; 1998. p. 1000-5.
188. Mullner M, Matthews H, Altman DG. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med* 2002;136:122-6.
189. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;118:201-10.
190. Bender R, Grouven U. Logistic regression models used in medical research are poorly presented. *BMJ* 1996;313:628.
191. Khan KS, Chien PF, Dwarakanath LS. Logistic regression models in obstetrics and gynecology literature. *Obstet Gynecol* 1999;93: 1014-20.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Арбатский Михаил Спартакович**, канд. экон. наук, заведующий лабораторией искусственного интеллекта и биоинформатики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Arbatskiy Mikhail S.**, PhD, Head of the Laboratory of Artificial Intelligence and Bioinformatics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: arbatsky\_ms@rgnkc.ru

Телефон: +7(926)479-01-88

ORCID ID: 0000-0003-4188-1898

**Баландин Дмитрий Евгеньевич**, лаборант, лаборатория биоинформатики и искусственного интеллекта, Институт изучения старения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Balandin Dmitry E.**, lab technician, Laboratory of Artificial Intelligence and Bioinformatics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: balandin\_de@rgnkc.ru

Телефон: +7(901)044-69-69

**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

**Коняева Екатерина Сергеевна**, врач-терапевт лаборатории биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Koniaeva Ekaterina S.**, MD, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical

Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

**Котовская Юлия Викторовна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Kotovskaya Yulia V.**, MD, PhD, professor, Deputy Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0002-1628-5093

**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

**Мельницкая Александра Андреевна**, врач-гериатр, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Melnitskaia Aleksandra A.**, MD, geriatrician, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: melnickaya\_aa@rgnkc.ru

ORCID ID: 0009-0009-0858-2053

**Рунихина Надежда Константиновна**, д-р мед. наук, заместитель директора по гериатрической работе, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Runikhina Nadezhda K.**, MD, PhD, professor, Deputy Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: nkrunihina@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0001-5272-0454

**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, 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: [istrzhesko@gmail.com](mailto:istrzhesko@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](mailto:tkacheva@rgnkc.ru)

Телефон: +7(499)187-64-67

ORCID ID: 0000-0002-4193-688X

**Шарашкина Наталья Викторовна**, канд. мед. наук, заведующая лабораторией общей гериатрии, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Sharashkina Natalia V.**, MD, PhD, Head of Geriatrics Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Associate Professor, Age-related Diseases Department Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: [sharashkina\\_nv@rgnkc.ru](mailto:sharashkina_nv@rgnkc.ru)

Телефон: +7(903)244-27-50

ORCID ID: 0000-0002-6465-4842

**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](mailto:esenbekova1994@inbox.ru)

Телефон: +7 (977)498-09-30

ORCID ID: 0000-0003-4227-2082



# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендует- ся руководствоваться следующими правилами.

**Внимание! При несоответствии рукописи ста- тьи нижеприведенным правилам рукопись не бу- дет принята в редакцию и будет отправлена авто- рам на доработку!**

## 1. РУКОПИСЬ И ОБЩИЕ ПРАВИЛА ЕЕ ОФОРМЛЕНИЯ

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

**1.1. Объем полного текста рукописи** (ориги- нальные исследования, лекции, обзоры), включая та- блицы и список литературы, не должен превышать:

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

Объем статей, посвященных описанию клиниче- ских 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 тек- сте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или **полу- жирным** 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 заме- нить»).

**1.3. Файл с текстом статьи**, загружаемый в фор- му для подачи рукописей, должен содержать всю ин- формацию для публикации (в том числе рисунки и та- блицы).

## 2. ШАБЛОН СТРУКТУРЫ РУКОПИСИ

### 2.1. Русскоязычная аннотация

*Название статьи.*

*Авторы* (e.g. Иванов П.С., Петров С.И., Сидо- ров И.П.).

*Учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходи- мо написать название города, страны и адрес место- нахождения организации. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верх- нем регистре перед названиями учреждений и фами- лиями соответствующих авторов.

*Резюме статьи* должно быть (если работа ориги- нальная) структурированным: актуальность, цель, ма- териалы 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 ключе- вые слова — от 3 до 10, способствующих индексиро- ванию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке и быть разделены точкой с запя- той (;).

### 2.2. Англоязычная аннотация

*Title.* Англоязычное название должно быть вер- ным с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычно- му названию.

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

*Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИ- АЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖ- ДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учрежде- ний 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 соответ- ствовать русскоязычной и быть верной с точки зрения английского языка.

*Keywords.* Для выбора ключевых слов на ан- глийском следует использовать тезаурус Националь- ной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH). [https://meshb.nlm.nih.gov/ search](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, выво- ды.

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

*Информация о конфликте интересов.* Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфлик- ты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финан- совые 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 «...», и др.» 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>.

ДЛЯ ЗАМЕТОК