

ИМАЕВА Асия Эмверовна

**Прогностические модели выживаемости городского населения 55 лет и старше: половозрастные детерминанты общей и сердечно-сосудистой смертности**

3.1.20 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в отделе эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

Доктор медицинских наук, профессор

Шальнова Светлана Анатольевна

Доктор физико-математических наук, доцент

Яровая Елена Борисовна

**Официальные оппоненты:**

Заведующая кафедрой кардиологии ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России,  
г. Санкт-Петербург,  
доктор медицинских наук, профессор

Виллевальде Светлана Вадимовна

Заместитель директора по научной работе  
Обособленного структурного подразделения  
«Российский геронтологический научно-клинический центр»  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, г. Москва,  
доктор медицинских наук, профессор

Котовская Юлия Викторовна

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний  
Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ)  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
университет им. М.В. Ломоносова»,  
Ученый секретарь МНОЦ МГУ, г. Москва,  
доктор медицинских наук, доцент

Орлова Яна Артуровна

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр.3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CAGE	–	скрининговая методика оценки хронической алкогольной интоксикации (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener)
HbA1c	–	гликированный гемоглобин
LRC	–	Lipid Research Clinics
MMSE	–	Mini-mental State Examination
MONICA	–	Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
NCEP	–	National Cholesterol Education Program
SF-36	–	The 36-Item Short Form Survey
АГ	–	артериальная гипертония
АГТ	–	антигипертензивная терапия
АД	–	артериальное давление
ВОЗ	–	Всемирная Организация здравоохранения
вчСРБ	–	высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДГЭА-с	–	дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ	–	доверительный интервал
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	–	интерлейкин-6
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИМТ	–	индекс массы тела
КФ	–	когнитивная функция
ЛВП	–	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	–	липопротеиды низкой плотности
Me	–	медиана
МК	–	Миннесотский код
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	–	отношение рисков
ОТ	–	окружность талии
ОХС	–	общий холестерин
САД	–	систолическое артериальное давление
СН	–	сердечная недостаточность
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СС	–	сердечно-сосудистый, -ая, -ые
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	–	триглицериды
ФГБУ НИИЦ ТПМ Минздрава России	–	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
ФР	–	фактор риска
ХС	–	холестерин
ХНИЗ	–	хронические неинфекционные заболевания
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭССЕ-РФ	–	Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в РФ

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Эпидемия ССЗ в последние десятилетия приобрела глобальный характер. Более 30% всех смертей во всем мире приходится на долю ССЗ. Согласно докладу ВОЗ, в результате СС патологии ежегодно умирает ~ 18 млн. чел. (WHO, 2017). Очевидно, что эта ситуация будет ухудшаться, в связи с увеличением доли лиц пожилого возраста. В 2014 г. по данным европейского бюро статистики в Великобритании численность лиц  $\geq 65$  лет составила 17,5%, во Франции – 18%, в Бельгии – 17,8% от всего населения (Nichols M, 2014). В среднем за 10 лет в Европейском союзе доля лиц этой возрастной группы увеличилась на 2% и достигла 18,5% в 2014 г. В РФ за последние 5 лет доля лиц старше трудоспособного возраста увеличилась в среднем на 1%, в 2017 г. составила ~ 25%, и, согласно прогнозам, к 2030 г. достигнет 29,1% от общей численности населения (Российский статистический ежегодник, 2020). В результате изменения возрастной структуры населения происходит эпидемиологический сдвиг в сторону увеличения доли ХНИЗ, и в частности, ССЗ, как среди мужчин, так и среди женщин (Yazdanyar A, Newman AB, 2009). По данным Американской Ассоциации Сердца частота СС патологии у мужчин и женщин в США составляет ~ 40% в возрасте 40-59 лет, ~ 75% в возрасте 60-79 лет и ~ 86% среди лиц  $\geq 80$  лет. Возраст является значимым независимым ФР ССЗ, поскольку он связан с повышенной вероятностью развития других дополнительных факторов СС риска, включая ожирение и диабет (Lu Y, et al., 2014). Следует подчеркнуть, что возраст – главный фактор старения, и, если возникает СС патология, то с возрастом увеличивается течения заболеваний. При этом, увеличивается доля лиц, с выявленными ССЗ, частота которых различается среди мужчин и женщин и в пожилом возрасте (Keto J, et al., 2016; Garcia M, et al., 2016).

Довольно давно исследователями был обнаружен феномен гендерного разрыва – бóльшая продолжительная жизнь женщин, по сравнению с мужчинами (Austad SN, 2011). При изучении причин возникновения данного феномена был обнаружен так называемый гендерный парадокс: несмотря на то, что женщины чаще страдают различными заболеваниями, жалуются на слабое здоровье, чаще обращаются за медицинской помощью и принимают лекарственную терапию, они живут дольше мужчин, независимо от региона проживания (Crimmins EM, et al., 2011; Oksuzyan A, et al., 2010).

Риск развития ССЗ в среднем возрасте зачастую связан с наличием или отсутствием традиционных ФР ССЗ, таких как АГ, СД 2 типа, гиперхолестеринемия, курение и ожирение (Vasan RS, et al., 2005). Однако, значение этих факторов в прогнозе жизни у лиц  $\geq 55$  лет и возникновении гендерного разрыва изучено недостаточно, так как информация относительно их роли в старшей возрастной группе носит ограниченный и подчас противоречивый

характер (Danaei G, et al., 2009; Reuser M, et al., 2009). Результаты 40-летнего проспективного исследования свидетельствуют о том, что влияние традиционных ФР с возрастом значительно снижается (Lind L, et al., 2018).

Несмотря на предпринятые в последние годы усилия по выявлению новых детерминант, которые могли бы надежно предсказывать развитие СС патологии и объяснить наличие гендерного разрыва, заметного прорыва в этой области не отмечено (Lind L, et al., 2018). Вместе с тем, обнаружены новые показатели, в частности маркеры воспаления, стресса, когнитивной и физической функции, предположительно обладающие предсказательной ценностью для здоровья лиц старше трудоспособного возраста.

Основное достижение эпидемиологии последних 60 лет – создание многофакторной модели оценки риска, учитывающей многофакторную теорию развития ССЗ (NCEP, 2001; Lloyd-Jones D, et al., 2010). В большинстве случаев модели представляют собой калькулятор, который позволяет оценить суммарный СС риск, использование подобных моделей в группе населения среднего возраста имеет важное значение для практического здравоохранения. В последние годы были разработаны прогностические модели, которые по мнению их авторов могут быть использованы у лиц пожилого возраста (D'Agostino Sr RB, et al., 2008; Hippisley-Cox J, et al., 2007, Visseren FL, et al., 2021). Данные алгоритмы включают преимущественно традиционные ФР, тогда как такие важные детерминанты, как воспаление и стресс, в них не учитываются (Visseren FL, et al., 2021). К тому же, большинство таких прогностических моделей имеют ограничение по возрасту – их можно использовать только среди лиц <75 лет.

Таким образом, изучение влияния возраста и пола на традиционные ФР, а также обнаружение новых детерминант и включение их в прогностические модели для более точной стратификации риска СС осложнений среди населения  $\geq 55$  лет представляется актуальным и будет способствовать развитию персонализированной профилактической помощи населению.

#### **Цель исследования:**

Оценить возрастные изменения прогностической значимости различных ФР и разработать персонализированные алгоритмы предупреждения общей и СС смертности среди мужчин и женщин  $\geq 55$  лет.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность ССЗ и сочетанной патологии и их значение для прогноза жизни в различных возрастно-половых группах.
2. Провести сравнительный анализ в различных возрастно-половых группах ассоциаций с общей и СС смертностью следующих модулей ФР:
  - социально-демографических показателей;

- традиционных кардиометаболических и поведенческих ФР;
  - нарушений когнитивной функции и сниженной мышечной силы;
  - показателей воспаления;
  - показателей стресса;
  - депрессии и сниженного качества жизни.
3. Оценить предсказательную способность изучаемых показателей и на их основе разработать модели риска фатальных событий в различных возрастно-половых группах, и оценить их эффективность.
4. Разработать прогностические алгоритмы предупреждения общей смертности, на основе ФР из полученных моделей, для населения  $\geq 55$  лет в различных возрастно-половых группах.

### **Научная новизна**

Впервые в России в рамках клинико-эпидемиологического исследования проведена комплексная оценка динамики прогностической значимости большой панели традиционных и новых ФР (36 показателей) у мужчин и женщин в возрасте  $\geq 55$  лет. Установлено, что в различные периоды жизни изменяется вклад ряда ФР в общую и СС смертность меняется. Показано, что курение и уровень мышечной силы являются ключевыми факторами в отношении смертности и не зависят от возраста. Выявлено, что вклад факторов воспаления в смертность становится значимым только среди лиц  $\geq 65$  лет.

Установлено, что гендерный разрыв в продолжительности жизни после 55 лет не уменьшается, а увеличивается с возрастом. Впервые на российской популяции  $\geq 55$  лет был подтвержден гендерный парадокс, характеризующийся высокой заболеваемостью на фоне более низкой смертности у женщин и высокой смертностью мужчин при их более низкой заболеваемости.

Впервые представлены профили риска для общей и СС смертности в каждой возрастно-половой группе. Выявлены ФР, коррекция которых может улучшить прогноз.

Впервые разработаны алгоритмы прогнозирования смертности от всех причин для различных половозрастных групп. При этом, для создания алгоритмов прогнозирования применен принципиально отличный подход статистического анализа эпидемиологического исследования – построение регрессионных деревьев выживаемости, который позволил оценить вклад в смертность различных сочетаний выявленных ФР.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Продемонстрировано значение возраста, как независимого и самого сильного показателя, влияющего на прогностическую значимость различных биомаркеров.

При изучении вклада в общую и СС смертность большой панели показателей, выявлены наиболее значимые для каждой возрастной группы ФР, характеризующие здоровье и прогноз жизни, и требующие обязательного контроля.

Определены прогностически значимые социальные показатели, которые не подлежат коррекции на уровне первичного звена здравоохранения, но являются отражением социального благополучия населения во всех возрастах.

Показано снижение влияния традиционных ФР на смертность по мере старения, и существенное возрастание прогностической значимости показателей, характеризующих воспаление, и нарушения психического и физического функционирования. На основании этих показателей созданы алгоритмы прогнозирования смертности, которые позволят разработать адресные профилактические мероприятия, с учетом принципов персонализированной медицины.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования стала выборка из городского населения в возрасте  $\geq 55$  лет (1876 мужчин и женщин). Поставленные задачи автором решались с помощью двух методологических подходов:

1) проведение сравнительного анализа распространенности ФР и их вклада в общую и СС смертность в зависимости от возраста и пола;

2) создание моделей оценки риска на основе показателей, ассоциирующихся со смертностью, и разработка персонализированных алгоритмов с помощью построения регрессионных деревьев выживаемости для отдельных половозрастных групп.

Для решения поставленных задач использовались методы: аналитический, статистический, опросный по анкете, составленной по модульному типу, инструментальный (ЭКГ, антропометрические измерения, АД, динамометрия) и лабораторный (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи для определения концентрации гормонов стресса). Проспективное наблюдение осуществлялось в течение 12 лет (Me), смертность оценивалась при помощи стандартных методов, в условиях постоянно действующего реестра смерти.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В популяции  $\geq 55$  лет, проживающей в городских условиях, установлено гендерное несоответствие между заболеваемостью ХНИЗ и смертностью: распространенность коморбидной патологии среди женщин выше, тогда как прогноз жизни хуже у мужчин.

2. Подтвержден гендерный разрыв в продолжительности жизни мужчин и женщин в каждой возрастной группе (55-64 лет, 65-74 лет,  $\geq 75$  лет), причем продолжительность жизни мужчин в возрасте 55-64 лет, соответствует продолжительности жизни женщин 65-74 лет.

3. Прогностическое значение ФР в когорте городского населения  $\geq 55$  лет зависит от пола и меняется с возрастом.
4. В каждой возрастно-половой группе выявлен свой минимальный набор факторов, который достаточен для прогнозирования смертности от всех причин и ССЗ.
5. Разработанные алгоритмы прогнозирования смертности от всех причин позволяют определить оптимальную тактику ведения пациентов с тем или иным набором ФР в зависимости от возраста и пола.

**Внедрение.** Результаты апробированы и внедрены в работу отдела эпидемиологии ХНИЗ и клинических подразделений ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Апробация диссертации** состоялась 20 апреля 2021 на заседании Учёного Совета ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России (протокол №5 от 20 мая 2021г.).

Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены на: конгрессе EuroPREvent (Малага, 2017; Любляна, 2018; Лиссабон, 2019; онлайн, 2021), European Society of Cardiology (Барселона, 2017), ESH-ISH 2021 (он-лайн, 2021), Cardiovascular Prevention in Pre-Elderly and Elderly Individuals (Братислава, 2016), Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (Берлин, 2019), X Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2019); Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2018; 2019); Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2016; 2018; 2019; 2020); III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов "Золотое кольцо" (Владимир, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-петербург, 2017; Екатеринбург, 2019); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019; 2020).

**Публикации.** По результатам исследования опубликовано 30 печатных работ, в том числе 16 статей журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу научного цитирования Scopus, в том числе 1 статья в международной базе научного цитирования Web of Science, 14 тезисов.

**Личное участие автора** заключалось в разработке проекта и дизайна исследования; в систематизации, подготовке, проверки на основе первичной документации и анализе базы данных 1876 человек; в верификации жизненного статуса участников исследования



(наблюдение за смертностью), в том числе контакт с участниками исследования и их родственниками, анализ предоставленной документации, и внесении этих сведений в базу данных. Автором проанализированы результаты российских и зарубежных исследований, посвященных оценке вклада различных ФР в смертность лиц среднего и пожилого возраста. Ею лично осуществлена большая часть статистической обработки данных: дескриптивный и регрессионный анализ. По материалам диссертационного исследования автор осуществляла подготовку статей, тезисов, устных и постерных докладов.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 222 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 431 источник. Работа иллюстрирована 81 таблицей, 43 рисунками.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia - SAHR), проводимого в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США) (грант Национального института старения (NIA) США # R01 AG026786, 2006/09-2011/08). Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава РФ и Экспертным Советом университета Дьюка. Одномоментное обследование участников проводилось в период с 2007г. по 2009г.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

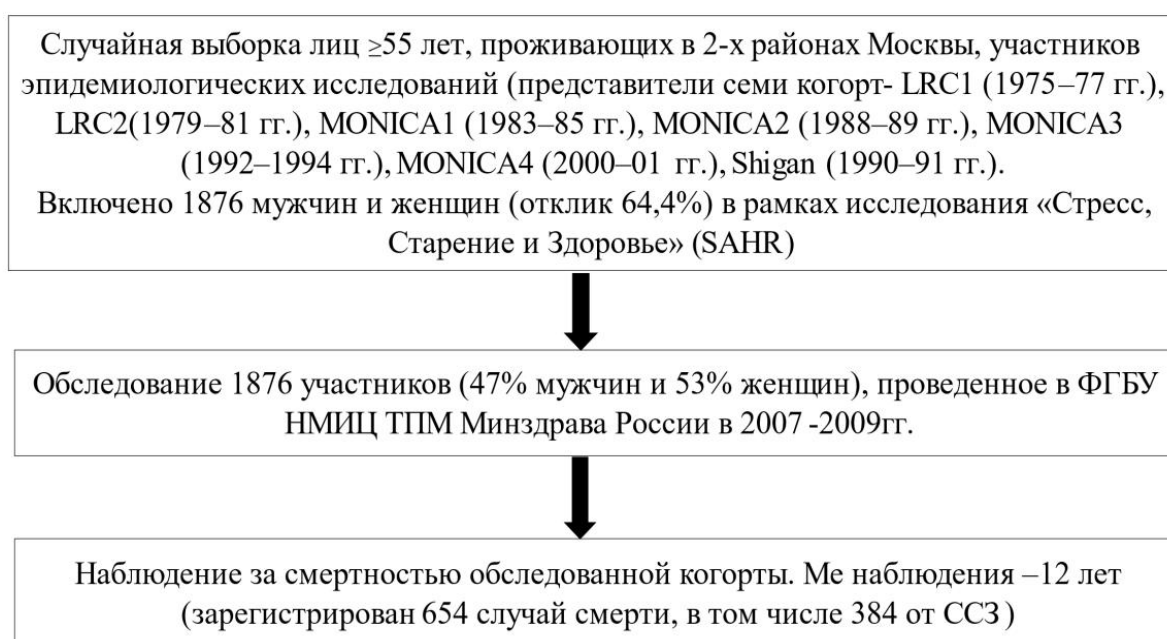


Рис. 1 Дизайн исследования.

## Формирование выборки

На первом этапе было проведено статистическое исследование по определению оптимального размера выборки, обеспечивающего статистическую мощность 90%, при уровне значимости 0.05 (SAHR). Получено, что включение  $\geq 1800$  чел. в возрасте  $\geq 55$  лет является достаточным для представления качественных, количественных характеристик различных ФР и оценки их ассоциаций со смертностью. Формирование возрастного состава выборки осуществлялось стратами. Так, в каждую пятилетнюю возрастную группу от 55–59 до 75–79 лет включались не менее 100 мужчин и 100 женщин, а в возрастную группу  $\geq 80$  лет - не менее 80 мужчин и 80 женщин. Представители каждой возрастной группы (55–64 лет, 65–74 лет и  $\geq 75$  лет) составляли примерно одну треть выборки.

В исследование включены 1876 человек, отобранные случайным образом из 7 эпидемиологических когорт ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, которые в впервые прошли скрининг в середине 1970-х годов: участники исследований LRC1 (1975–77гг.), LRC2 (1979–81гг.), MONICA1 (1983–85гг.), MONICA2 (1988–89гг.), MONICA3 (1992–1994гг.), MONICA4 (2000–2001гг.), «Shigan» (1990–91 гг.). На этапе включения в первый скрининг участники всех 7 когорт имели возраст 40–59 лет. Размер когорт варьировал от 4000 человек в LRC1 и MONICA1 до 800 человек в MONICA4. Общий размер 7 когорт составлял 14 402 человека. На этапе формирования выборки настоящего исследования количество участников, проживающих в Москве, составляло 8 128 человек, из них 6221 человек были в возрасте 55–85 лет.

Далее список всех участников, отобранных случайным образом в выборку, был верифицирован в Центральном адресном Бюро для уточнения жизненного статуса и места проживания. За 2 нед. до старта исследования была проведена повторная верификация всех потенциальных участников исследования. В конце декабря 2006 года были разсланы 2915 писем с приглашением участвовать в исследовании. Позднее, представители исследовательской команды посредством телефонного контакта (до 7 раз) пытались связаться с участниками, не ответившими на письма-приглашения. При согласии участника пройти обследование, определялась дата посещения ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России или дата обследования на территории проживания участника. Все участники подписывали информированное согласие. Отклик в исследовании составил 64,4%, всего было включено 1876 человек, из них 898 мужчин и 978 женщин в возрасте  $\geq 55$  лет, причем мужчин в десятилетних возрастных группах было примерно одинаковое количество, тогда как количество женщин отвечало популяционному распределению. Основанием для такого формирования групп послужила высокая смертность лиц мужского пола в отличие от женщин в возрасте  $\geq 75$  лет.

Медиана наблюдения за смертностью составила 12 лет. Смертность оценивалась при помощи стандартных методов, в условиях постоянно действующего реестра смерти на основании следующих документов:

- справка о смерти из городских органов записи актов гражданского состояния (ЗАГС)
- выписки из истории болезни участника исследования, амбулаторной карты, протокола вскрытия в п/анатомических отделениях больниц или судебно-медицинских экспертиз, при этом непосредственная причина смерти устанавливалась по критериям ВОЗ (WHO, 1979).

### **Методы обследования**

**Опрос.** Проводился по анкете модульного типа, специально разработанной специалистами ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России совместно с международными экспертами.

Социально-демографический модуль содержал вопросы о половой принадлежности, возрасте, семейном положении, наличии детей, проживании в одиночестве, образовании, профессиональном статусе на момент обследования и самооценке уровня достатка. Данные о профессиональном статусе включали сведения о том, работает ли участник исследования на момент осмотра и виде профессиональной деятельности, в категориях: «белые воротнички» - госслужащие высокого ранга, администраторы, директора предприятий или учреждений, управляющие, работники умственного труда, «серые воротнички» - работники среднего звена, социальной инфраструктуры, не занятые физическим трудом, «синие воротнички» - рабочие, «без воротничка» - лица свободных профессий или работающие на себя, лица, не имеющие профессиональной квалификации, безработные. Уровень достатка представлял самооценку участником собственного благосостояния по ответам на 3 вопроса. Каждому ответу присваивался соответствующий балл и далее все ответы суммировались. Минимальным значениям соответствовал низкий доход, максимальным – высокий. Полученная сумма баллов была разделена на терцили, каждая из которых соответствовала категории низкого, среднего и высокого дохода.

Модуль, содержащий сведения о поведенческих ФР, включал вопросы о статусе курения и алкоголя. Статус курения определялся в категориях: никогда не курящие, бросившие курить и курящие на момент опроса. Статус потребления алкоголя включал категории: не употребляющие алкогольные напитки в течение последнего года, мало или умеренно употребляющие алкогольные напитки (до 168 г этанола в нед. для мужчин и до 84 г этанола для женщин), и избыточно потребляющие алкогольные напитки (более 168 г чистого этанола в нед. для мужчин и 84 г для женщин). Также потребление алкоголя оценивалось с помощью вопросника скрининговой методики оценки хронической алкогольной интоксикации (CAGE), включавшей 4 вопроса. Исходя из количества

положительных ответов формировалась шкала, включающая категории: потребляющие алкоголь эпизодически и реже и потребляющие алкоголь систематически.

Модуль с перечнем различных заболеваний – всего 36 нозологий. Положительный ответ на вопрос «Говорил ли Вам врач о том, что у Вас имеется/имелось следующее заболевание» свидетельствовал о наличии заболевания на момент осмотра и в анамнезе. Эпидемиологический диагноз ИБС и ИМ, помимо положительного ответа на вопрос модуля, устанавливался с помощью вопросника Роуза (для ИБС) и результатов ЭКГ, закодированной согласно МК.

КФ оценивалось по шкале MMSE, при этом, сумма баллов <25 свидетельствовала о наличии нарушений КФ.

Стресс оценивался по шкале Коена (Cohen's Stress Scale) по сумме баллов на основании ответов на 10 вопросов, максимальное количество баллов – 40, минимальное – 0. Сумма баллов  $\geq 12$  указывала на повышенный уровень стресса у лиц  $\geq 55$  лет.

Наличие депрессии устанавливалось с помощью вопросов соответствующего раздела Кембриджского инструмента обследования психических расстройств пожилых людей (Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination). Выделялись аффективный (отрицательные эмоции и отсутствие благополучия) и соматический (замедление психомоторного развития и потерю энергии) типы депрессии. Все участники были стратифицированы по квинтилям для каждого типа депрессии, о наличии аффективной или соматической депрессии свидетельствовала сумма баллов, соответствующая 1 квинтили в зависимости от типа депрессии.

Качество жизни оценивалось с помощью краткого опросника о состоянии здоровья, состоящего из 36 пунктов (SF-36), в двух категориях: физическое и психическое функционирование. Все участники были стратифицированы по квинтилям каждого из показателей, низкий уровень физического и психического функционирования по данным SF-36 соответствовал 1-му квинтилю.

### **Инструментальные методы исследования**

САД и ДАД измерялось дважды с интервалом 2-3 мин. с помощью электронного автоматического тонометра Omron HEM-712, в анализ включены средние из двух измерений. Диагноз АГ выставлялся при наличии САД  $>139$  мм рт.ст., и/или ДАД  $>89$  мм рт.ст., а также при приеме АГТ. Наличие САД  $>140$  мм рт.ст. и ДАД  $>90$  мм рт.ст. на фоне приема АГТ расценивалось, как неэффективное лечение АГ.

Рост оценивался с помощью механического ростомера, масса тела – с помощью электронных весов, ОТ – с помощью сантиметровой ленты. Все измерения производились согласно стандартной методике. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: вес (кг) / (рост (м))<sup>2</sup>,

за ожирение принималось значение ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Наличие абдоминального ожирения диагностировалось при ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин.

Мышечная сила оценивалась по данным кистевой динамометрии с помощью ручного динамометра Smedley «Scandidact» (Дания) с точностью до 0,1 кг. Исследование выполнялось обследуемым в положении стоя с рукой, согнутой под углом 90° к телу. Выполнялись три попытки, сначала левой рукой, затем правой. На подготовительном этапе с помощью ROC-анализа было установлено, что мышечная сила  $\leq 37$  кг у мужчин и  $\leq 21$  кг у женщин являлась ФР общей смертности в популяции  $\geq 55$  лет.

ЭКГ выполнялась по стандартной методике на электрокардиографе Carsdiovit AT-1 (Schiller). Кодирование ЭКГ по МК (версия 2009) осуществлялось двумя независимыми экспертами с привлечением третьего (супервайзера) в случае наличия разногласий.

### **Лабораторные измерения**

**Анализ крови.** Взятие крови осуществлялось вакутейнером из локтевой вены натощак, объемом ~ 12 мл, спустя 10-12 часов после приема пищи. Сыворотку и плазму крови получали центрифугированием в течение 15 мин. при 4°C, 2500 об/мин. Общий анализ крови включал определение количества лейкоцитов, СОЭ, HbA1c, измеренного с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В сыворотке оценку липидного профиля: ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ проводили стандартным ферментным методом на автоанализаторе «Airion-200» (Италия), с использованием реактивов «Human» (Германия), уровня глюкозы – методом глюкозооксидазы, ИЛ-6 – с помощью сэндвич-ELISA, ДГЭА-с – иммуноферментным методом (Immunotech, Czech Republic), вчСРБ – с помощью иммунонефелометрии с увеличенной скоростью частиц с использованием монореагента N Latex CRP. Уровень фибриногена в цитратной плазме измерялся методом Клауса.

**Анализ мочи.** Использовалась 12-часовая порция мочи. Уровни адреналина и норадреналина измерялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, а уровень кортизола – с помощью радиоиммуноанализа, уровень креатинина – кинетическим колориметрическим тестом. Значения кортизола, адреналина и норадреналина оценивались в микрограммах на грамм креатинина, выделяемого с мочой в течение того же ночного периода и были скорректированы с учетом вариаций абсолютных количеств мочи, которые связаны с весом.

Перечень ФР и показателей представлен в таблице 1.

## Перечень ФР и показателей, включенных в статистический анализ

<b>Социальные показатели</b>	
1.	Семейное положение – не в браке
2.	Отсутствие детей
3.	Проживание в одиночестве
4.	Отсутствие высшего образования
5.	Профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом
6.	Отсутствие оплачиваемой работы на момент осмотра
7.	Невысокий достаток по данным самооценки
<b>Кардио-метаболические и поведенческие факторы</b>	
8.	Повышенное АД ( $\geq 140/90$ мм рт.ст.)
9.	Пониженное АД ( $< 120/70$ мм рт.ст.)
10.	Повышенная ЧСС ( $\geq 80$ уд. в мин.)
11.	Повышенный уровень ОХС ( $\geq 5,5$ ммоль/л)
12.	Повышенный уровень ХС ЛНП ( $\geq 3,5$ ммоль/л)
13.	Пониженный уровень ХС ЛВП ( $\leq 1$ ммоль/л)
14.	Повышенный уровень ТГ ( $> 200$ мг/дл)
15.	Повышенный уровень глюкозы ( $\geq 7,0$ ммоль/л)
16.	Повышенный уровень HbA1c ( $\geq 6,5\%$ )
17.	Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )
18.	Абдоминальное ожирение (ОТ мужчины $\geq 102$ см; ОТ женщины $\geq 88$ см)
19.	Курение
20.	Систематическое или чрезмерное потребление алкоголя
<b>Показатели когнитивного функционирования и физической силы</b>	
21.	Сниженная когнитивная функция
22.	Сниженная мышечная сила по данным кистевой динамометрии
<b>Показатели воспаления</b>	
23.	Повышенный уровень ИЛ-6 (мужчины $\geq 1,99$ пг/мл; женщины $\geq 1.84$ пг/мл)
24.	Повышенный уровень вчСРБ ( $> 3$ мг/дл)
25.	Повышенный уровень фибриногена (мужчины $\geq 4,48$ г/л; женщины $\geq 4,43$ г/л)
26.	Повышенный уровень лейкоцитов ( $\geq 7,0$ тыс. в мкл)
27.	Повышенный уровень СОЭ ( $> 20$ мм/л)
<b>Показатели стресса</b>	
28.	Повышенный уровень воспринимаемого стресса
29.	Сниженный уровень ДГЭА-сульфата ( $< 1,2$ $\mu\text{mol/l}$ )
30.	Повышенный уровень кортизола ( $\geq 38,0$ $\mu\text{g/g}$ креатинин)
31.	Повышенный уровень адреналина ( $\geq 9,69$ $\mu\text{g/g}$ креатинин)
32.	Повышенный уровень норадреналина ( $\geq 43,83$ $\mu\text{g/g}$ креатинин)
<b>Показатели депрессии и качества жизни</b>	
33.	Низкий уровень психического здоровья
34.	Низкий уровень физического здоровья
35.	Аффективное расстройство
36.	Соматоформное расстройство

## Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов статистических программ STATA 14.0, SPSS Statistics 21.0 и среды анализа данных R 3.6.2. Для разработки алгоритмов и моделей прогнозирования были использованы также современные методы статистического анализа данных, ранее в подобных исследованиях не применявшиеся.

*Описательная статистика.* Для непрерывных показателей проверка гипотезы о нормальном распределении признаков проводилась с использованием коэффициента непараметрической асимметрии Пирсона. В зависимости от типа распределения непрерывного параметра приводились либо среднее и стандартное отклонение, либо медиана и квартили. Качественные показатели были описаны частотами, выраженными в процентах, с соответствующими ДИ. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров, незначительно отклоняющихся от нормального распределения, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, для непрерывных параметров, распределение которых отклонялось от нормального – критерием Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности 2×2 проводился с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Для оценки выживаемости использовались кривые Каплана-Мейера. Парное сравнение кривых выживаемости осуществлялось с помощью лог-рангового теста. Корректировка полученных р-значений при множественных сравнениях (>2) кривых дожития проводилась методом Холма-Бонферрони. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне  $p < 0,05$ .

*Регрессионный анализ.* Перед проведением многофакторного регрессионного анализа был проведен анализ мультиколлинеарности списка параметров при помощи фактора инфляции дисперсии (VIF), характеризующего, насколько увеличивалась дисперсия коэффициентов многофакторной регрессии по сравнению с однофакторной. При  $VIF > 5$ , показатель считался сильно связанным с остальными и не включался в модель. Для упрощения интерпретации регрессионных моделей параметры были предварительно приведены к бинарному виду, где 0 соответствовал низкому уровню риска, 1 – высокому. Для показателя кистевой динамометрии отрезные точки были установлены с помощью ROC-анализа.

При анализе конечных точек использовались модели пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии. Для модели Кокса приводился ОР с 95% ДИ, для логистической регрессии – ОШ с 95% ДИ, полученными на основе критерия Вальда.

Качество модели логистической регрессии оценивалось с учетом площади под ROC-кривой (AUC). Для сравнения AUC между моделями был использован тест Делонга. Качество модели пропорциональных рисков Кокса оценивалось при помощи C-индекса. Для

вычисления С-индекса рассматривались все возможные пары участников (Npair); из них выбирались те пары (NOK), где предсказанные риски в модели Кокса соответствовали времени жизни пациентов. В этом случае С-индекс вычислялся, как отношение NOK/Npair. Для сравнения С-индексов между моделями был использован t-критерий Уэлча.

*Регрессионные деревья выживаемости.* Для построения моделей, поддающихся простейшей интерпретации были использованы регрессионные деревья выживаемости. Регрессионное дерево выживаемости – это обобщение дерева решений с решающим правилом, основанным на одномерных моделях Кокса. Минимальное количество участников в листе дерева предполагалось >6. Для исключения переобучения использовалась кросс-валидация с 100 подразбиениями, с последующим вырезанием вершин, удаление которых слабо влияло на предсказательную способность дерева. В качестве оценки отличия листов дерева от корня использовался ОР.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинико-демографическая характеристика изучаемой популяции

В исследование было включено 1876 участников, из них 52% мужчин и 48% женщин (таблица 2). Возраст варьировал от 55 до 92 лет, средний возраст женщин составил  $67,7 \pm 7,3$  лет, мужчин –  $69,4 \pm 8,1$ , Медиана возраста не различалась и составила 68 лет. Наиболее представительной была возрастная группа 65-74 лет.

Таблица 2

Демографическая характеристика популяции

Показатель	Мужчины (n=898)	Женщины (n=978)	Оба пола (n=1876)
Средний возраст (лет)	$69,4 \pm 8,1$	$67,7 \pm 7,3$	$68,5 \pm 7,7$
55-64 лет, n (%)	287 (32,0)	346 (35,4)	633 (33,7)
65-74 лет, n (%)	324 (36,1)	464 (47,4)	788 (42,0)
$\geq 75$ лет, n (%)	287 (31,9)	168 (17,2)	455 (24,3)

Медиана длительности наблюдения за когортой составила 12 лет, в течение всего периода от всех причин умерло 654 участника исследования, более половины – мужчины. Причем, ~ 45% всех смертей приходилось на лиц  $\geq 75$  лет, немного больше трети – на участников 65-74 лет и 18% - умерли в возрасте <65 лет. В результате СС события умерло 384 участника, из них 240 мужчин и 144 женщины. ~ половины ССЗ смертей приходилось на лиц старшей возрастной группы, ~ трети умерли в возрасте 64-75 лет и 15% умерших в результате ССЗ участников были в возрасте 55-64 лет. С 4 участниками контакт был потерян.

На рисунке 2 представлены кривые общей выживаемости мужчин и женщин в возрастных группах 55-64 лет, 65-74 лет и  $\geq 75$  лет. Дольше всего живут женщины. Для сравнения поло-возрастных групп по выживаемости было выполнено попарное сравнение



кривых с помощью лог-рангового теста. Выявлено, что общая выживаемость мужчин 55-64 лет не отличается от выживаемости женщин 65-74 лет ( $p=0,576$ ).

При сравнении кривых СС выживаемости получены аналогичные данные (рисунок 3). Лучшую выживаемость показали женщины, при этом, кривые Каплан-Майера для мужчин 55-64 лет и женщин 65-74 лет практически совпали. Для сравнения поло-возрастных групп по СС выживаемости также было проведено попарное сравнение кривых с помощью лог-рангового теста. Выявлено, что СС выживаемость мужчин в возрастной группе 55-64 лет не отличается от выживаемости женщин 65-74 лет ( $p=0,987$ ).

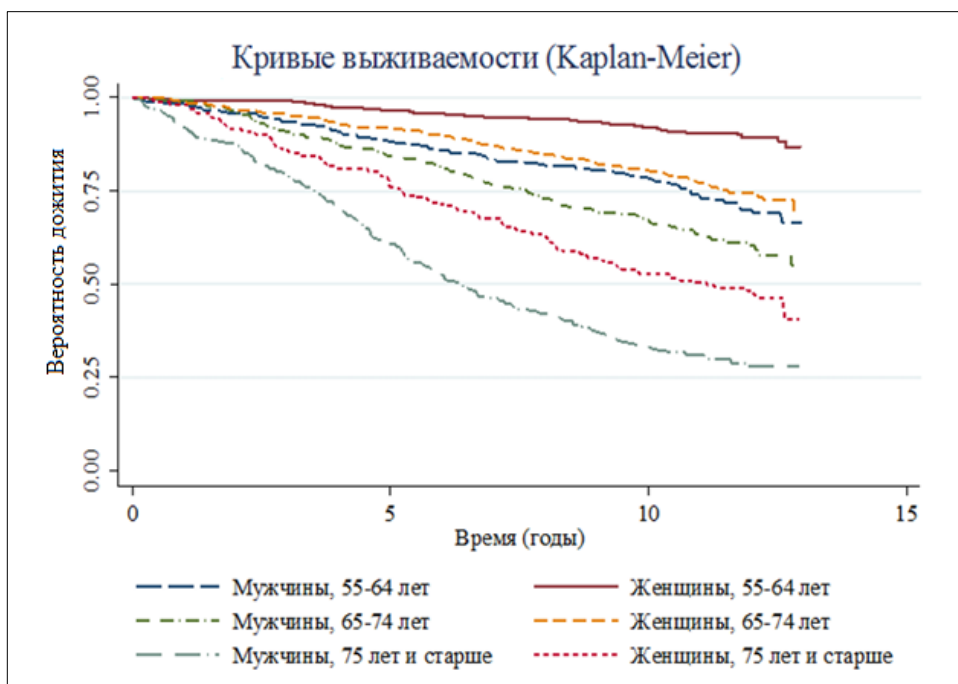


Рис. 2 Общая выживаемость мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы.

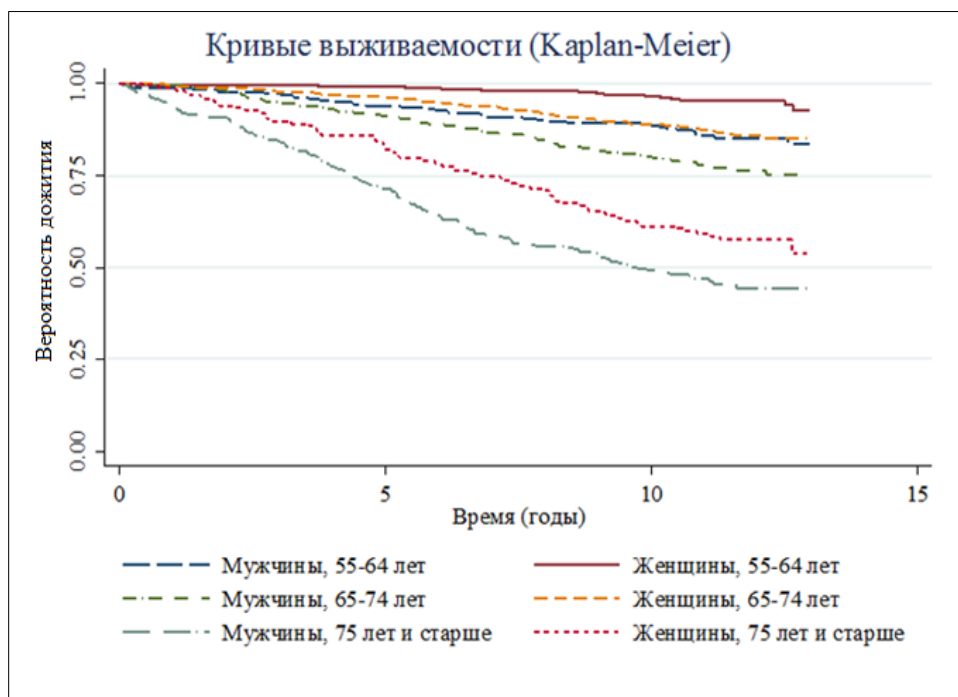


Рис. 3 СС выживаемость мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы.

Различия в выживаемости мужчин и женщин разных возрастных групп продиктовали необходимость проведения дальнейшего анализа ассоциаций между заболеваниями и смертностью в 6 половозрастных группах.

Всех участников исследования опрашивали на наличие сопутствующих заболеваний, при этом, частота мультиморбидности, характеризующейся наличием у индивида  $\geq 2$  хронических заболеваний, составила 97%. В среднем на одного мужчину приходилось  $\sim 6$  заболеваний, а на одну женщину  $\sim 8$  одновременно. По мере старения среди мужчин отмечено градиентное увеличение количества заболеваний:  $< 3$  заболеваний отмечали преимущественно мужчины в возрасте 55-64 лет, а  $> 7$  – в возрасте  $\geq 75$  лет. Женщины, независимо от возраста, говорили о наличии у них преимущественно 7-9 заболеваний. Максимальное количество болезней отмечено в группе участниц в возрасте  $\geq 75$  лет. Полученные данные согласуются с выявленным ранее в других исследованиях так называемым «гендерным парадоксом». Распространенность ССЗ в обследованной когорте составила в среднем 87% и была выше у лиц старшей возрастной группы. В большинстве случаев участники исследования отмечали у себя наличие АГ (72%), половина обследуемых жаловалась на перебои в работе сердца, у каждого четвертого участника в анамнезе был ИМ. Распространенность ССЗ среди женщин в возрастных группах 55-64 лет и 65-74 лет была достоверно выше, чем среди мужчин. Анализ распространенности ССЗ по нозологиям у мужчин  $\geq 55$  лет показал, что чаще всего выявлялась АГ, на втором месте – нарушения сердечного ритма, на третьем – ИБС. Наличие СН оценивалось со слов респондента, частота данной патологии составила в среднем 21%. Среди женщин чаще всего выявлялись АГ и нарушения ритма сердца. Примечательно, что распространенность одних и тех же нозологий ССЗ независимо от возраста была выше у женщин, по сравнению с мужчинами. При этом среди лиц  $\geq 55$  лет – ни у мужчин, ни у женщин, достоверной связи между смертностью и количеством заболеваний выявлено не было.

Анализ ассоциаций каждого заболевания по отдельности с общей смертностью в зависимости от пола и возраста показал, что лишь 9 из 36 нозологий достоверно увеличивали риск смерти от всех причин (таблица 3). Среди них: ИБС, ИМ, ОНМК, нарушения ритма сердца, СН, онкология, СД 2 типа, хронический бронхит, мочекаменная болезнь. Аналогичный анализ смертности от ССЗ продемонстрировал связь только с ИБС, ИМ, ОНМК, аритмиями и СН (таблица 4).

Для исключения влияния вышеуказанных нозологий на результат последующего анализа ассоциаций между ФР, другими показателями и маркерами, и смертностью была использована поправка на данные ХНИЗ. Анализ проводился в 6 половозрастных группах, в связи с возрастными различиями в выживаемости мужчин и женщин.

Таблица 3

Ассоциации различных нозологий с общей смертностью (данные однофакторного анализа)

Показатель	Мужчины	Женщины
	ОР [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]
55-64 лет		
СД 2 типа	1,38 [0,86 – 2,21]	<b>2,87 [1,50 – 5,49]</b>
Онкология	<b>2,72 [1,10 – 6,73]</b>	<b>3,45 [1,44 – 8,29]</b>
ОНМК	<b>3,16 [1,67 – 5,97]</b>	<b>4,87 [1,72 – 13,8]</b>
ИМ	<b>1,79 [1,02 – 3,12]</b>	1,87 [0,66 – 5,29]
ИБС	<b>1,97 [1,18 – 3,29]</b>	<b>2,85 [1,47 – 5,53]</b>
Мочекаменная болезнь	1,17 [0,68 – 1,99]	<b>2,43 [1,26 – 4,68]</b>
65-74 лет		
Хронический бронхит	<b>1,62 [1,12 – 2,34]</b>	1,02 [0,68 – 1,53]
ОНМК	<b>2,23 [1,36 – 3,63]</b>	<b>2,93 [1,73 – 4,98]</b>
ИМ	1,27 [0,80 – 2,03]	<b>2,25 [1,31 – 3,86]</b>
ИБС	<b>1,81 [1,20 – 2,74]</b>	1,21 [0,82 – 1,80]
Нарушения ритма сердца	<b>1,47 [1,03 – 2,09]</b>	<b>1,65 [1,11 – 2,45]</b>
СН	<b>1,76 [1,17 – 2,65]</b>	<b>2,32 [1,60 – 3,35]</b>
≥75 лет		
СД 2 типа	<b>1,42 [1,04 – 1,93]</b>	1,33 [0,84 – 2,12]
ИМ	<b>1,35 [1,00 – 1,82]</b>	1,20 [0,68 – 2,12]
ИБС	<b>1,44 [1,08 – 1,91]</b>	1,21 [0,78 – 1,87]
СН	<b>1,51 [1,14 – 2,01]</b>	<b>1,90 [1,24 – 2,90]</b>

Таблица 4

Ассоциации различных нозологий с СС смертностью (данные однофакторного анализа)

Показатель	Мужчины	Женщины
	ОР [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]
55-64 лет		
ОНМК	<b>3,60 [1,51 – 8,62]</b>	<b>5,15 [1,18 – 22,5]</b>
ИМ	<b>3,98 [2,05 – 7,75]</b>	<b>4,59 [1,51 – 13,9]</b>
ИБС	<b>3,70 [1,92 – 7,13]</b>	<b>3,52 [1,37 – 9,04]</b>
СН	<b>2,58 [1,22 – 5,43]</b>	1,40 [0,46 – 4,26]
65-74 лет		
ОНМК	<b>2,65 [1,42 – 4,96]</b>	<b>5,01 [2,71 – 9,27]</b>
ИМ	1,66 [0,92 – 3,00]	<b>3,41 [1,77 – 6,56]</b>
ИБС	<b>2,42 [1,43 – 4,09]</b>	1,21 [0,82 – 1,80]
Нарушения ритма сердца	1,53 [0,94 – 2,47]	<b>2,95 [1,57 – 5,56]</b>
СН	<b>1,88 [1,09 – 3,27]</b>	<b>5,06 [3,01 – 8,52]</b>
≥75 лет		
ОНМК	<b>1,62 [1,06 – 2,48]</b>	1,60 [0,82 – 3,13]
ИМ	<b>1,54 [1,08 – 2,20]</b>	1,30 [0,68 – 2,49]
ИБС	<b>1,58 [1,12 – 2,24]</b>	1,38 [0,84 – 2,28]
Нарушения ритма сердца	<b>1,68 [1,17 – 2,43]</b>	0,69 [0,41 – 1,14]
СН	<b>1,90 [1,35 – 2,67]</b>	<b>2,42 [1,45 – 4,05]</b>

## Вклад различных показателей в общую и СС смертность лиц в возрасте 55-64 лет

Как видно из таблицы 5 достоверные гендерные различия были обнаружены в распространенности следующих ФР: отсутствие брака или детей, проживание в одиночестве, профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом, невысокий достаток, повышенное и пониженное АД, нарушения липидного спектра, ожирение, курение, систематическое или чрезмерное потребление алкоголя, повышенный уровень лейкоцитов, СОЭ, адреналина, норадреналина, пониженная концентрация ДГЭА-с, низкий уровень психического и физического здоровья, а также аффективное и соматоформное расстройство.

Таблица 5

Распространенность ФР и показателей в зависимости от пола среди лиц 55-64 лет

Показатель	Мужчины n (%)	Женщины (n (%))
Семейное положение – не в браке	50 (17,1)*	151 (43,6)
Отсутствие детей	23 (8,1)*	53 (15,5)
Проживание в одиночестве	124 (13,8)*	273 (27,9)
Отсутствие высшего образования	157 (54,7)	164 (47,4)
Профессиональная деятельность «синие воротнички»	112 (39,2)*	39 (11,3)
Отсутствие оплачиваемой работы на момент осмотра	69 (24)	107 (31)
Невысокий достаток по данным самооценки	106 (38,2)*	191 (56,5)
Повышенное АД	152 (53,0)*	146 (42,2)
Пониженное АД	21 (7,3)*	44 (12,7)
Повышенная ЧСС	78 (27,2)	84 (24,3)
Повышенный уровень ОХС	189 (65,9)*	285 (82,4)
Повышенный уровень ХС ЛНП	193 (67,5)*	276 (80)
Пониженный уровень ХС ЛВП	76 (26,6)*	165 (47,7)
Повышенный уровень ТГ	85 (29,6)	90 (26,0)
Повышенный уровень глюкозы	49 (17,1)	42 (12,1)
Повышенный уровень HbA1c	42 (14,7)	58 (16,9)
Ожирение	101 (35,2)*	158 (45,7)
Абдоминальное ожирение	86 (30,1)*	201 (58,1)
Курение	110 (38,5)*	58 (16,8)
Чрезмерное потребление алкоголя	41 (14,4)*	4 (1)
Систематическое потребление алкоголя	43 (19,4)*	6 (2,0)
Сниженная когнитивная функция	36 (12,1)	36 (10,7)
Сниженная мышечная сила	65 (23,0)	93 (26,9)
Повышенный уровень лейкоцитов	77 (26,8)*	56 (16,2)
Повышенный уровень СОЭ	25 (8,7)*	83 (24,0)
Повышенный уровень фибриногена	56 (19,6)	68 (19,7)
Повышенный уровень вчСРБ	88 (30,8)	109 (31,6)
Повышенный уровень ИЛ-6	53 (18,6)	61 (17,7)
Повышенный уровень стресса	178 (62,9)*	250 (72,3)
Сниженный уровень ДГЭА-с	20 (7,0)*	71 (20,5)
Повышенный уровень кортизола	75 (26,4)	77 (22,5)
Повышенный уровень адреналина	45 (16,1)*	97 (28,7)
Повышенный уровень норадреналина	50 (17,9)*	90 (26,6)
Низкий уровень психического здоровья	26 (9,3)*	77 (22,4)
Низкий уровень физического здоровья	18 (6,5)*	56 (16,3)
Аффективное расстройство	41 (14,6)*	99 (29,3)
Соматоформное расстройство	39 (13,8)*	68 (19,9)

Примечание: \*p<0,05 мужчины vs женщины

Проведен однофакторный анализ ассоциаций всех перечисленных ФР и показателей со смертностью в зависимости от пола. Полученные результаты легли в основу дальнейшего анализа, направленного на разработку коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ для мужчин и женщин в возрасте 55-64 лет, которые должны были включать ограниченное число параметров, достаточное для прогнозирования риска смерти в данной когорте.

### Мужчины 55-64 лет

Для разработки коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ среди мужчин 55-64 лет, отобранные ФР были включены в многофакторный анализ (таблица 6).

Таблица 6

Ассоциации различных ФР с общей и СС смертностью среди мужчин 55-64 лет (данные многофакторного анализа)

Показатель	ОР [95% ДИ]
<b>Смертность от всех причин</b>	
Отсутствие брака	<b>3,21 [1,21 – 2,97]</b>
Профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом	<b>1,81 [1,10 – 8,55]</b>
Абдоминальное ожирение	1,54 [0,92 – 2,60]
Курение на момент осмотра	<b>2,79 [1,70 – 4,59]</b>
Сниженная мышечная сила	<b>1,77 [1,06 – 4,44]</b>
Высокий уровень вчСРБ	1,59 [0,92 – 3,58]
Повышенный уровень СОЭ	<b>3,42 [1,73 – 6,79]</b>
Повышенный уровень адреналина	<b>2,47 [1,44 – 4,22]</b>
<b>Смертность от ССЗ</b>	
Курение на момент осмотра	<b>2,43 [1,71 – 7,26]</b>
Систематическое потребление алкоголя (CAGE)	<b>2,62 [1,71 – 7,26]</b>
Сниженная мышечная сила	<b>2,82 [1,12 – 4,20]</b>
Повышенный уровень лейкоцитов	2,29 [0,85 – 3,24]

Примечание: ОР при поправке на наличие 9 ХНИЗ

Таким образом, были разработаны 4 модели риска смерти для мужчин 55-64 лет:

- короткая для смертности от всех причин, включающая такие показатели, как отсутствие брака, профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом, курение, сниженная мышечная сила, повышенный уровень СОЭ и адреналина,
- короткая для смертности от ССЗ, в которую вошли курение, систематическое потребление алкоголя и сниженная мышечная сила,
- две расширенные модели риска смерти от всех причин и ССЗ, включающие все отобранные ранее показатели.

Проведен сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для смертности от всех причин, с целью уточнения возможности использования только коротких моделей. Обнаружено, что, прогностические способности моделей общей смертности (короткая модель: AUC: 0,73 [95% ДИ: 0,66-0,80], C-index для модели Кокса: 0,72 [95% ДИ:

0,65–0,79] vs расширенная модель: AUC: 0,75 [95% ДИ: 0,68–0,82], C-index для модели Кокса: 0,73 [95% ДИ: (0,66–0,79)] достоверно не различались ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,74$ ).

На рисунке 4 представлен сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для смертности от ССЗ, который показал, что обе модели Кокса обладают одинаковой предсказательной силой ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,88$ ).

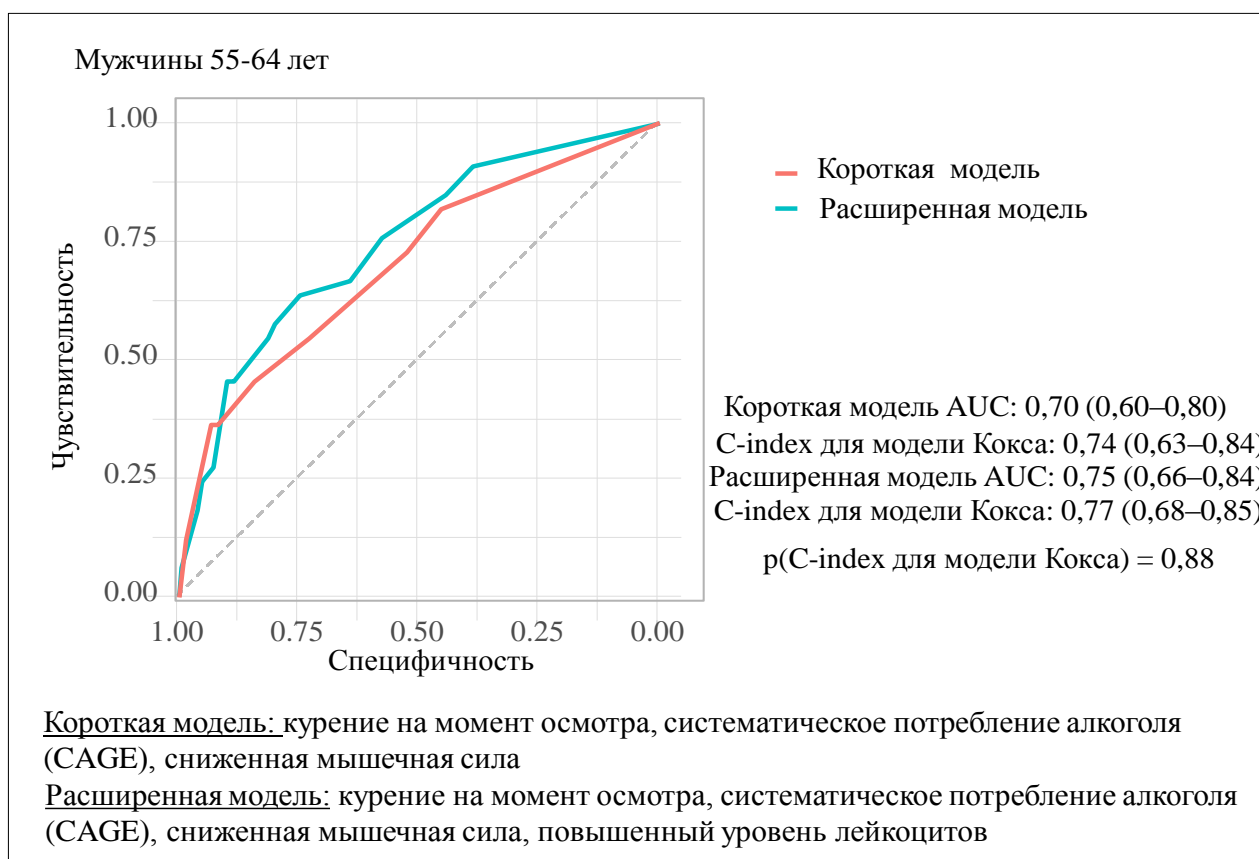


Рис. 4 Сравнительный анализ ROC-кривых для короткой и расширенной моделей риска СС смертности для мужчин 55-64 лет.

Таким образом, в когорте мужчин 55-64 лет короткие модели общей и СС смертности, обладая достаточной предсказательной силой, смогли заменить расширенные модели.

#### **Женщины 55-64 лет**

Для разработки коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ проведен многофакторный анализ, в которой были включены показатели, значимые для общей и СС смертности (таблица 7). Примечательно, что из всех 36 показателей, включенных в общий анализ, в многофакторный анализ в отношении СС смертности были включены только два показателя: повышенный уровень АД и повышенная концентрация кортизола.

Ассоциации различных ФР с общей и СС смертностью среди женщин 55-64 лет (данные многофакторного анализа)

Показатель	ОР [95% ДИ]
Смертность от всех причин	
Повышенный уровень АД	<b>2,24 [1,10 – 4,56]</b>
Курение на момент обследования	2,13 [0,98 – 4,64]
Сниженная мышечная сила	<b>2,03 [1,00 – 4,13]</b>
Повышенный уровень кортизола	<b>2,23 [1,07 – 4,65]</b>
Низкий уровень физического здоровья	2,05 [0,91 – 4,59]
Смертность от ССЗ	
Повышенный уровень АД	<b>3,61 [1,13 – 11,5]</b>
Повышенный уровень кортизола	<b>3,44 [1,20 – 9,88]</b>

Примечание: ОР при поправке на наличие 9 ХНИЗ

В результате разработаны 4 модели риска смерти:

- короткая для общей смертности, включающая повышенное АД, сниженную мышечную силу, повышенный уровень кортизола,
- короткая для СС смертности, в которую вошли повышенный уровень АД и повышенный уровень кортизола,
- две расширенные модели для общей и СС смертности, включающие все отобранные ранее показатели.

В связи с тем, что короткая и расширенная модели риска смерти от ССЗ не отличались по набору факторов, сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для оценки возможности использования лишь короткой модели, проводился только в отношении моделей риска смерти от всех причин. Различий в прогностической способности короткой и расширенной модели выявлено не было (короткая модель: AUC: 0,71 [95% ДИ: 0,62-0,80], C-index для модели Кокса: 0,74 [95% ДИ: 0,65–0,82] vs расширенная модель: AUC: 0,76 [95% ДИ: 0,68-0,84], C-index для модели Кокса: 0,77 [95% ДИ: (0,70–0,85)];  $p$  (C-index для модели Кокса)=0,95). Полученные данные свидетельствовали, что короткая модель риска смерти от всех причин обладала достаточной предсказательной силой и могла заменить расширенную. Построена ROC-кривая для короткой модели риска смерти от ССЗ (AUC:0,74 [95% ДИ: 0,63-0,85], C-index для модели Кокса: 0,80 [95% ДИ: 0,67-0,92]). Результаты ROC-анализа свидетельствовали о достаточной предсказательной силе данной модели риска смерти от ССЗ в когорте женщин 55-64 лет.

Таким образом, в когорте женщины 55-64 лет короткая модель общей смертности, обладая достаточной предсказательной силой, смогла заменить расширенную модель, тогда как короткая модель СС смертности совпала с расширенной.

## Вклад различных показателей в общую и СС смертность лиц в возрасте 65-74 лет

Достоверные гендерные различия были обнаружены в распространенности следующих ФР: отсутствие брака или детей, проживание в одиночестве, профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом, невысокий достаток, повышенное и пониженное АД, нарушения липидного спектра, ожирение, курение, систематическое или чрезмерное потребление алкоголя, повышенная концентрация в крови лейкоцитов, СОЭ, адреналина, норадреналина, пониженный уровень ДГЭА-с, низкий уровень психического и физического здоровья, а также аффективное и соматоформное расстройство (таблица 8).

Таблица 8

Распространенность ФР и показателей в зависимости от пола среди лиц 65-74 лет

Показатель	Мужчины n (%)	Женщины n (%)
Семейное положение – не в браке	44 (13,6)*	286 (61,6)
Отсутствие детей	30 (9,4)*	91 (19,7)
Проживание в одиночестве	31 (9,6)*	152 (32,8)
Отсутствие высшего образования	124 (38,3)	173 (37,3)
Профессиональная деятельность «синие воротнички»	112 (39,1)*	39 (11,3)
Отсутствие оплачиваемой работы на момент осмотра	228 (70,4)	269 (58,0)
Невысокий достаток по данным самооценки	165 (52,9)*	291 (63,3)
Повышенное АД	197 (61,2)*	233 (50,2)
Пониженное АД	19 (5,9)*	47 (10,1)
Повышенная ЧСС	86 (26,6)	133 (26,7)
Повышенный уровень ОХС	197 (60,8)*	382 (82,3)
Повышенный уровень ХС ЛНП	200 (61,9)*	378 (81,5)
Пониженный уровень ХС ЛВП	73 (22,5)*	196 (42,2)
Повышенный уровень ТГ	65 (20,1)	107 (23,1)
Повышенный уровень глюкозы	49 (15,3)	57 (12,3)
Повышенный уровень HbA1c	51 (16,1)	79 (17,0)
Ожирение	81 (25,0)*	197 (42,5)
Абдоминальное ожирение	98 (30,3)*	233 (50,2)
Курение	78 (24,2)*	22 (4,7)
Чрезмерное потребление алкоголя	36 (11,2)*	1 (0,2)
Систематическое потребление алкоголя	21 (7,2)*	4 (1)
Сниженная когнитивная функция	52 (16,6)	61 (13,6)
Сниженная мышечная сила	151 (47,3)	209 (45,0)
Повышенный уровень лейкоцитов	72 (22,3)*	70 (15,1)
Повышенный уровень СОЭ	30 (9,3)*	112 (24,1)
Повышенный уровень фибриногена	55 (17,0)	88 (19,0)
Повышенный уровень вчСРБ	85 (26,5)	137 (29,8)
Повышенный уровень ИЛ-6	58 (18,8)	73 (15,8)
Повышенный уровень стресса	204 (64,2)*	373 (81,3)
Сниженный уровень ДГЭА-с	51 (15,9)*	174 (37,7)
Повышенный уровень кортизола	70 (21,8)	115 (24,8)
Повышенный уровень адреналина	50 (16,0)*	147 (32,2)
Повышенный уровень норадреналина	54 (17,3)*	131 (28,8)
Низкий уровень психического здоровья	33 (10,5)*	117 (25,8)
Низкий уровень физического здоровья	33 (10,5)*	107 (23,6)
Аффективное расстройство	47 (14,8)*	169 (37,3)
Соматоформное расстройство	68 (21,3)*	132 (29,0)

Примечание: \*p<0,05 мужчины vs женщины.



Проведен однофакторный анализ ассоциаций всех перечисленных ФР и показателей со смертностью в зависимости от пола. Полученные результаты легли в основу дальнейшего анализа, направленного на разработку коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ для мужчин и женщин в возрасте 65-74 лет.

### Мужчины 65-74 лет

Для разработки коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ, отобранные ФР были включены в многофакторный анализ с поправкой на 9 ХНИЗ, значимых для всей изучаемой когорты (таблица 9).

Таблица 9

Ассоциации различных ФР с общей и СС смертностью среди мужчин 65-74 лет (данные многофакторного анализа)

Показатель	ОР [95% ДИ]
Смертность от всех причин	
Курение на момент осмотра	<b>1,44 [1,01 – 2,16]</b>
Сниженная мышечная сила	<b>1,54 [1,07 – 2,22]</b>
Повышенный уровень вчСРБ	<b>1,88 [1,29 – 2,75]</b>
Повышенный уровень лейкоцитов	<b>1,52 [1,01 – 2,28]</b>
Смертность от ССЗ	
Курение на момент осмотра	<b>1,82 [1,06 – 3,12]</b>
Повышенный уровень вчСРБ	<b>2,06 [1,24 – 3,42]</b>

Примечание: ОР – отношение рисков при поправке на наличие 9 ХНИЗ.

Оказалось, что короткие и расширенные модели риска смерти от всех причин и ССЗ не различались по набору показателей, сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели в обоих случаях не проводился.

Получены 2 модели риска:

- короткая для общей смертности, включающая курение на момент осмотра, сниженную мышечную силу, повышенный уровень вчСРБ и повышенный уровень лейкоцитов
- короткая для СС смертности, в которую вошли курение и повышенный уровень вчСРБ.

Были построены ROC-кривые для коротких моделей риска от смерти от всех причин (AUC: 0,68 (0,62–0,74), C-index для модели Кокса: 0,65(0,59-0,70)) и ССЗ (AUC: 0,74 (0,63–0,85), C-index для модели Кокса: 0,80(0,67-0,92)).

Таким образом, короткие модели смерти совпали с расширенными, а результаты ROC-анализа свидетельствовали о достаточной предсказательной силе коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ в когорте мужчин 65-74 лет.

### Женщины 65-74 лет

Многофакторный анализ с включением показателей наиболее значимых для смертности от всех причин и ССЗ был проведен для разработки коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ для данной когорты женщин (таблица 10).

Таблица 10

Ассоциации различных ФР с общей и СС смертностью среди женщин 65-74 лет (данные многофакторного анализа)

Показатель	ОР [95% ДИ]
Смертность от всех причин	
Повышенный уровень АД	<b>1,55 [1,05 – 2,30]</b>
Повышенная ЧСС	<b>1,48 [1,00 – 2,20]</b>
Повышенный уровень вчСРБ	1,43 [0,97 – 2,11]
Повышенный уровень лейкоцитов	<b>1,60 [1,01 - 2,55]</b>
Смертность от ССЗ	
Повышенный уровень АД	<b>2,23 [1,24 – 4,03]</b>
Повышенная ЧСС	<b>2,10 [1,22 – 3,59]</b>
Повышенный уровень вчСРБ	1,31 [0,77 – 2,26]

Примечание: ОР при поправке на наличие 9 ХНИЗ.

Разработаны 4 модели:

- короткая для общей смертности, включающая повышенное АД, повышенную ЧСС и повышенный уровень лейкоцитов,
- короткая для СС смертности, в которую вошли повышенный уровень АД и повышенная ЧСС,
- две расширенные модели для общей и СС смертности, включающие все отобранные ранее показатели.

Проведен сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для смертности от всех причин, с целью уточнения возможности использования только коротких моделей. Обнаружено, что, прогностические способности моделей общей смертности (короткая модель: AUC: 0,62 [95% ДИ: 0,56-0,68], C-index для модели Кокса: 0,63 [95% ДИ: 0,57–0,70] vs расширенная модель: AUC: 0,64 [95% ДИ: 0,58-0,70], C-index для модели Кокса: 0,63 [95% ДИ: (0,58–0,69)]) достоверно не различались ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,54$ ).

На рисунке 5 представлен сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для смертности от ССЗ, который показал, что обе модели Кокса обладают одинаковой предсказательной силой ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,27$ ).

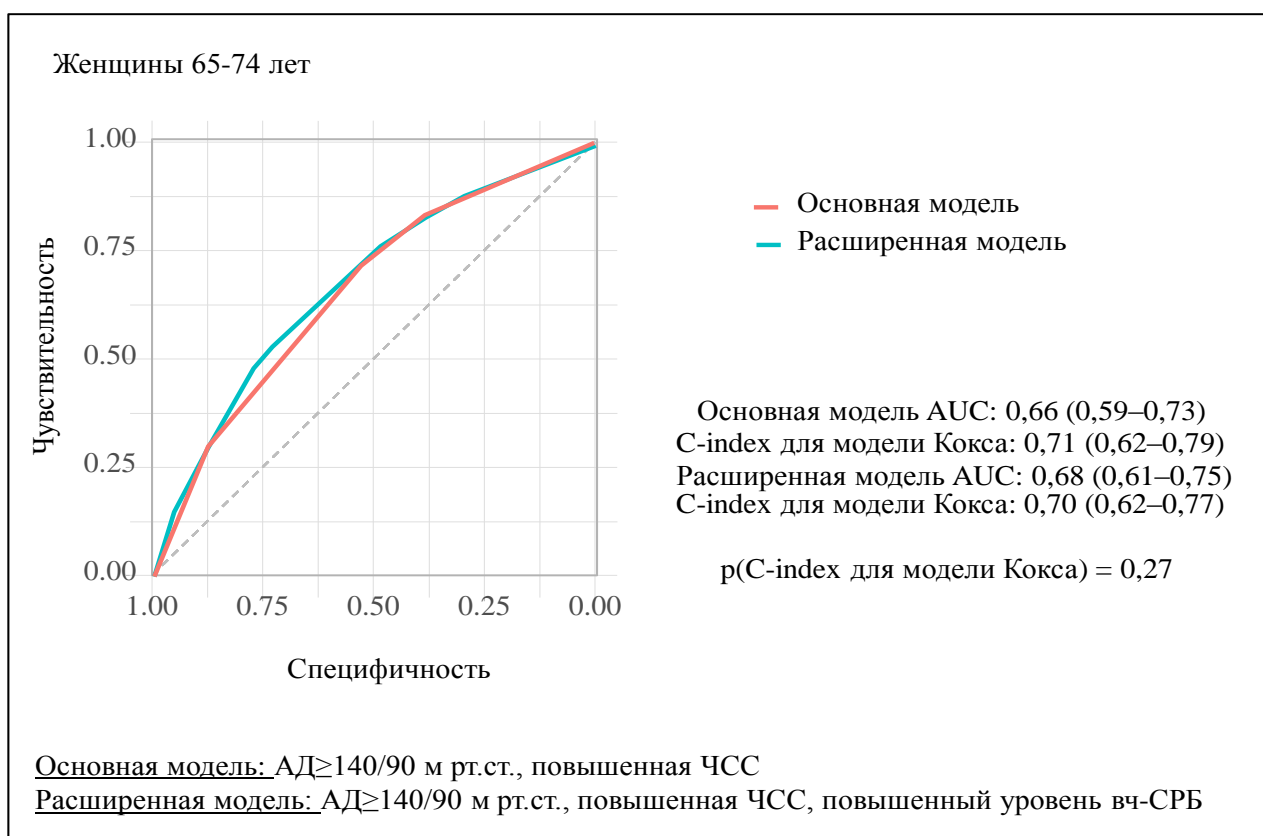


Рис. 5 Сравнительный анализ ROC-кривых для короткой и расширенной моделей риска СС смертности для женщин 65-74 лет.

Таким образом, в когорте женщин 65-74 лет короткие модели общей и СС смертности, имели достаточную предсказательную силу и смогли заменить расширенные модели.

#### **Вклад различных показателей в общую и СС смертность лиц в возрасте $\geq 75$ лет.**

Распространенность различных ФР и показателей в популяции  $\geq 75$  лет представлена в таблице 11. Достоверные гендерные различия были обнаружены в распространенности следующих ФР: отсутствие брака, отсутствие детей, проживание в одиночестве, профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом, невысокий достаток, повышенное и пониженное АД, нарушения липидного спектра, ожирение, курение, систематическое или чрезмерное потребление алкоголя, повышенные концентрации лейкоцитов, СОЭ, кортизола, адреналина, норадреналина, пониженный уровень ДГЭА-с, низкий уровень психического и физического здоровья, а также аффективное и соматоформное расстройство.

Таблица 11

Распространенность ФР и показателей в зависимости от пола среди лиц  $\geq 75$  лет

Показатель	Мужчины n (%)	Женщины n (%)
Семейное положение – не в браке	91 (31,7)*	129 (76,8)
Отсутствие детей	33 (11,6)*	32 (19,3)
Проживание в одиночестве	62 (21,6)*	67 (39,9)
Отсутствие высшего образования	144 (50,2)	95 (56,6)
Профессиональная деятельность «синие воротнички»	86 (30,2)*	28 (16,8)
Отсутствие оплачиваемой работы на момент осмотра	189 (65,9)*	89 (53,0)
Невысокий достаток по данным самооценки	190 (68,6)*	132 (79,5)
Повышенное АД	180 (61,0)*	92 (54,8)
Пониженное АД	29 (10,1)*	8 (4,8)
Повышенная ЧСС	69 (24,0)	40 (23,8)
Повышенный уровень ОХС	174 (60,6)*	134 (81,2)
Повышенный уровень ХС ЛНП	185 (64,5)*	138 (84,2)
Пониженный уровень ХС ЛВП	78 (27,2)*	89 (54,3)
Повышенный уровень ТГ	45 (15,7)	33 (20,0)
Повышенный уровень глюкозы	43 (15,0)	20 (12,0)
Повышенный уровень HbA1c	46 (16,0)	29 (17,0)
Ожирение	61 (21,3)*	72 (43,4)
Абдоминальное ожирение	72 (25,4)*	96 (58,9)
Курение	36 (12,6)*	2 (1,2)
Чрезмерное потребление алкоголя	19 (6,6)*	1 (0,6)
Систематическое потребление алкоголя	13 (5,5)*	2 (1,8)
Сниженная когнитивная функция	114 (41,8)	59 (36,7)
Сниженная мышечная сила	216 (76,6)	124 (75,6)
Повышенный уровень лейкоцитов	58 (20,4)*	23 (13,8)
Повышенный уровень СОЭ	45 (15,8)*	64 (38,3)
Повышенный уровень фибриногена	76 (26,7)	30 (18,3)
Повышенный уровень вчСРБ	100 (35,7)	59 (37,1)
Повышенный уровень ИЛ-6	68 (24,2)	46 (27,4)
Повышенный уровень стресса	204 (64,2)*	373 (81,3)
Сниженный уровень ДГЭА-с	74 (26,2)*	81 (48,8)
Повышенный уровень кортизола	67 (23,6)*	60 (36,6)
Повышенный уровень адреналина	60 (22,1)*	54 (34,2)
Повышенный уровень норадреналина	61 (22,4)*	67 (42,4)
Низкий уровень психического здоровья	56 (20,1)*	56 (35,9)
Низкий уровень физического здоровья	78 (28,1)*	73 (46,8)
Аффективное расстройство	88 (31,9)*	69 (43,1)
Соматоформное расстройство	104 (36,8)*	82 (50,0)

Примечание: \* $p < 0,05$  мужчины vs женщины.

Проведен однофакторный анализ ассоциаций всех перечисленных ФР и показателей со смертностью в зависимости от пола. Полученные результаты легли в основу дальнейшего анализа, направленного на разработку коротких моделей риска смерти от всех причин и ССЗ для мужчин и женщин в возрасте  $\geq 75$  лет.

### Мужчины $\geq 75$ лет

Многофакторный анализ позволил выявить показатели, наиболее значимые в отношении смертности от всех причин и ССЗ, и которые были включены в короткие модели риска смерти среди мужчин данной возрастной группы (таблица 12).

Таблица 12

Ассоциации различных ФР и показателей с общей и СС смертностью среди мужчин  $\geq 75$  лет  
(данные многофакторного анализа)

Показатель	ОР [95% ДИ]
Смертность от всех причин	
Повышенное ЧСС	1,41 [0,98 – 2,02]
Курение на момент обследования	<b>2,23 [1,44 – 3,43]</b>
Снижение КФ	1,37 [0,97 – 1,94]
Повышенный уровень ИЛ-6	<b>1,55 [1,06 – 2,25]</b>
Повышенный уровень лейкоцитов	1,37 [0,93 – 2,00]
Повышенный уровень воспринимаемого стресса	1,40 [0,92 – 2,12]
Повышенный уровень норадреналина	1,29 [0,88 – 1,88]
Низкий уровень физического здоровья	<b>1,60 [1,11 – 2,30]</b>
Смертность от ССЗ	
Повышенное ЧСС	1,35 [0,81 – 1,92]
Курение на момент обследования	<b>2,22 [1,30 – 3,79]</b>
Снижение КФ	<b>1,63 [1,07 – 2,48]</b>
Повышенный уровень ИЛ-6	<b>1,84 [1,20 – 2,82]</b>
Повышенный уровень воспринимаемого стресса	1,57 [0,92 – 2,71]
Пониженный уровень ДГЭА-с	1,45 [0,96 – 2,21]
Низкий уровень физического здоровья	<b>1,72 [1,13 – 2,61]</b>

Примечание: ОР при поправке на наличие 9 ХНИЗ.

Разработаны 4 модели риска:

- короткая для смертности от всех причин, включающая курение, повышенный уровень ИЛ-6, низкий уровень физического здоровья,
- короткая для смертности от ССЗ, в которую вошли курение, снижение КФ, повышенный уровень ИЛ-6, низкий уровень физического здоровья,
- две расширенные модели для общей и СС смертности, включающие все отобранные ранее показатели

Проведен сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для смертности от всех причин, с целью уточнения возможности использования только коротких моделей. Обнаружено, что, прогностические способности моделей общей смертности (короткая модель: AUC: 0,64 [95% ДИ: 0,58-0,70], C-index для модели Кокса: 0,67 [95% ДИ: 0,62–0,73] vs расширенная модель: AUC: 0,74 [95% ДИ: 0,67-0,80], C-index для модели Кокса: 0,68 [95% ДИ: (0,64–0,72)]) достоверно не различались ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,59$ ).

На рисунке 6 представлен сравнительный анализ ROC-кривых короткой и расширенной модели для смертности от ССЗ, который показал, что обе модели Кокса обладают одинаковой предсказательной силой ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,13$ ).

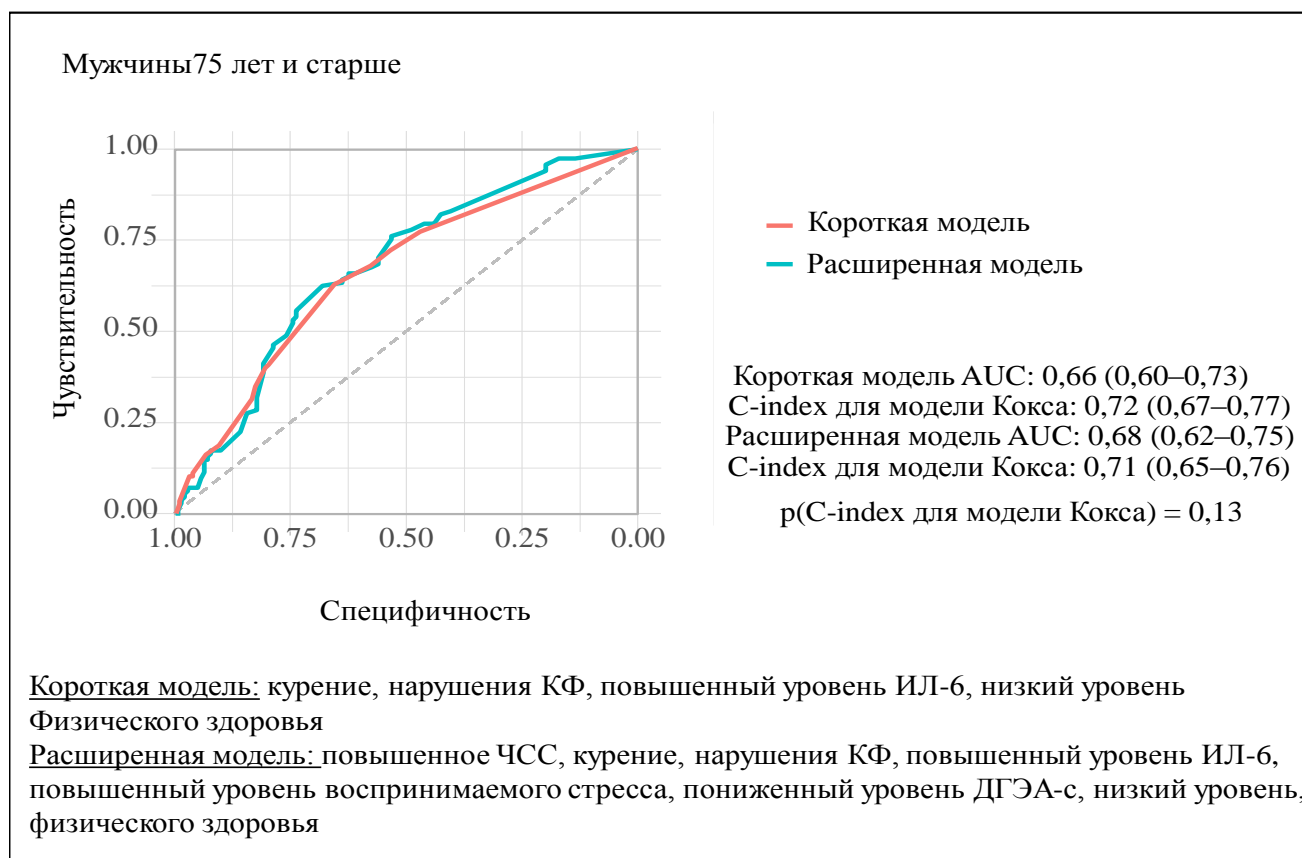


Рис. 6 ROC-кривые для модели риска смерти от ССЗ у мужчин  $\geq 75$  лет.

### Женщины $\geq 75$ лет

Аналогичным образом были получены 2 короткие модели риска смерти для женщин  $\geq 75$  лет. По данным многофакторного анализа отобраны ФР, значимые для общей или сердечно-сосудистой смертности в данной когорте женщин (таблица 13).

В результате получены 4 модели риска:

- короткая для общей смертности (низкий достаток, пониженный уровень АД, пониженный уровень ДГЭА-с),
- короткая для СС смертности (отсутствие детей, пониженный уровень АД и пониженный уровень ДГЭА-с),
- две расширенные модели для общей и СС смертности, включающие все отобранные ранее показатели.

Проведен сравнительный анализ ROC-кривых коротких и расширенных моделей для каждой смертности по-отдельности. Обнаружено, что, прогностические способности моделей общей смертности (короткая модель: AUC: 0,68 [95% ДИ: 0,60-0,76], C-index для

модели Кокса: 0,67 [95% ДИ: 0,60–0,73] vs расширенная модель: AUC: 0,72 [95% ДИ: 0,64–0,80], C-index для модели Кокса: 0,66 [95% ДИ: (0,61–0,72)] и моделей СС смертности (короткая модель: AUC: 0,68 [95% ДИ: 0,59–0,76], C-index для модели Кокса: 0,69 [95% ДИ: 0,61–0,78] vs расширенная модель: AUC: 0,72 [95% ДИ: 0,64–0,80], C-index для модели Кокса: 0,69 [95% ДИ: (0,63–0,76)]) достоверно не различались ( $p(\text{C-index для модели Кокса})=0,43$  и  $p=0,51$ , соответственно).

Таблица 13

Ассоциации различных ФР с общей и СС смертностью среди женщин  $\geq 75$  лет (данные многофакторного анализа)

Показатель	ОР [95% ДИ]
Смертность от всех причин	
Профессиональная деятельность «синие воротнички»	0,99 [0,52 – 1,89]
Низкий достаток	<b>1,70 [1,01 – 2,86]</b>
Пониженный уровень АД	<b>2,99 [1,15 – 7,83]</b>
Снижение КФ	1,55 [0,94 – 2,57]
Сниженный уровень ДГЭА-с	<b>1,70 [1,05 – 2,76]</b>
Соматоформное расстройство	1,43 [0,78 – 2,62]
Смертность от ССЗ	
Отсутствие детей	<b>2,52 [1,31 – 4,84]</b>
Низкий достаток	1,68 [0,90 – 3,11]
Пониженный уровень АД	<b>3,92 [1,30 – 11,8]</b>
Снижение КФ	1,74 [0,95 – 3,17]
Пониженный уровень ДГЭА-с	<b>1,80 [1,01 – 3,23]</b>
Соматоформное расстройство	1,65 [0,91 – 3,01]

Примечание: ОР при поправке на наличие 9 ХНИЗ.

Таким образом, в когорте мужчин  $\geq 75$  лет и в когорте женщин  $\geq 75$  лет короткие модели, обладая достаточной предсказательной силой, смогли заменить расширенные модели.

### **Возрастные особенности и прогностическая значимость изучаемых ФР и показателей у мужчин и женщин $\geq 55$ лет**

Результаты проведенного анализа показали, что профиль ФР менялся с возрастом, как у мужчин, так и у женщин. Причем, изменения касались не только распространенности данных ФР, но и вклада этих показателей в общую и СС смертность. Так, некоторые ФР достоверно повышали риск смерти независимо от возраста. Тогда как, вклад в смертность других показателей был значимым только в определенном возрасте.

Распространенность таких социальных показателей, как отсутствие семьи, одиночество, отсутствие работы, низкий достаток, была самой высокой в пожилом возрасте. При этом, по данным многофакторного анализа в модели риска смерти из всех социальных

показателей были отобраны отсутствие семьи, профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом (для мужчин 55-64 лет), а также низкий доход и отсутствие детей (для женщин  $\geq 75$  лет).

Оценка традиционных ФР показала, что среди мужчин доля лиц с повышенным АД была выше в старших возрастных группах. Доля курящих и злоупотребляющих алкоголем участников была выше среди мужчин в возрасте 55-64 лет. Распространенность повышенного АД и пониженного ХС ЛВП была достоверно выше у пожилых женщин, а частота пониженного АД – у женщин в возрасте 55-64 лет. Доля курящих и злоупотребляющих алкоголем женщин была выше среди участниц самой молодой когорты. В то же время в модель риска смерти у мужчин вошли такие показатели, как курение и систематическое потребление алкоголя (для мужчин 55-64 лет), а у женщин  $< 75$  лет – повышенное АД и ЧСС, а среди участниц  $\geq 75$  лет – пониженное АД.

Нарушения КФ и снижение мышечной силы достоверно чаще всего выявлялись в группе пожилых участников, независимо от пола. При этом, только сниженная мышечная сила, обладая достаточной прогностической значимостью и была включена в модели риска смерти мужчин и женщин 55-74 лет.

Распространенность повышенных значений СОЭ и фибриногена была самой высокой у пожилых мужчин. Среди женщин такие показатели воспаления, как повышенный уровень ИЛ-6 и СОЭ чаще выявлялись также в возрасте  $\geq 75$  лет. Следует отметить, что повышенный уровень лейкоцитов, СОЭ, вчСРБ, ИЛ-6 были включены в модели риска смерти у мужчин. У женщин из всех показателей воспаления в модель риска смерти вошел лишь повышенный уровень лейкоцитов, и только в возрастной группе 65-74 лет.

Повышенный уровень воспринимаемого стресса и пониженный уровень ДГЭА-с достоверно чаще выявлялись у мужчин  $\geq 75$  лет, по сравнению с более молодыми участниками исследования. Распространенность других маркеров стресса с возрастом у мужчин достоверно не изменялась. У женщин в старших возрастных группах чаще выявлялся повышенный уровень воспринимаемого стресса, кортизола и норадреналина, а также пониженное значение ДГЭА-с по сравнению с более молодыми участницами. Тем не менее, в окончательные модели риска смерти у мужчин вошел только повышенный уровень норадреналина, а у женщин – повышенный уровень кортизола в возрастной группе 55-64 лет и пониженный уровень ДГЭА-с – в возрастной группе  $\geq 75$  лет.

Распространенность соматоформной и аффективной видов депрессии, низкого уровня физического и психического здоровья достоверно увеличивалась с возрастом. При этом, только низкий уровень физического здоровья и только в группе мужчин  $\geq 75$  лет был включен в модели риска смерти от всех причин и ССЗ.



## Прогностические алгоритмы для оценки риска смерти от всех причин в зависимости от пола и возраста. Построение регрессионных деревьев выживаемости

На основании полученных результатов модели риска смерти от всех причин были визуализированы в виде прогностических алгоритмов риска десятилетней общей смертности для каждой половозрастной группы (таблица 14). В эти прогностические алгоритмы были включены только модифицируемые ФР, которые в дальнейшем могут быть так или иначе скорректированы с помощью лечебно-профилактических программ.

Таблица 14

ФР, ассоциирующиеся со смертностью от всех причин среди лиц  $\geq 55$  лет в зависимости от пола и возраста

<b>Мужчины 55-64 лет</b>	<b>Женщины 55-64 лет</b>
курение на момент осмотра	повышенный уровень АД
сниженная мышечная сила	сниженная мышечная сила
повышенный уровень СОЭ	повышенный уровень кортизола
повышенный уровень адреналина	
<b>Мужчины 65-74 лет</b>	<b>Женщины 65-74 лет</b>
курение на момент осмотра	повышенный уровень АД
сниженная мышечная сила	повышенная ЧСС
повышенный уровень лейкоцитов	повышенный уровень лейкоцитов
повышенный уровень вчСРБ	
<b>Мужчины <math>\geq 75</math> лет</b>	<b>Женщины <math>\geq 75</math> лет</b>
курение на момент осмотра	пониженный уровень АД
повышенный уровень ИЛ-6	пониженный уровень ДГЭА-с
низкий уровень физического здоровья	

### Мужчины и женщины 55-64 лет

На рисунке 7 представлен прогностический алгоритм для модели смерти от всех причин среди мужчин 55-64 лет. Самым значимым фактором при построении регрессионного дерева выживаемости стало курение. Обнаружено, что в подгруппе некурящих мужчин, у которых не наблюдается снижения мышечной силы, а уровень СОЭ находится в пределах референсных значений, риск смерти от всех причин ниже на 54% чем в популяции, тогда как у курящих мужчин 55-64 лет с повышенными значениями СОЭ риск смерти повышается в 4,2 раза по сравнению с общей популяцией.

Аналогичный прогностический алгоритм был построен в популяции женщин 55-64 лет в отношении смертности от всех причин (рисунок 8), где наиболее значимым фактором стало повышенное АД. В группе женщин с уровнем АД, соответствующим рекомендованным значениям, с достаточной мышечной силой и уровнем кортизола в пределах референсных значений риск смерти от всех причин был на 62% ниже по сравнению со всей когортой.

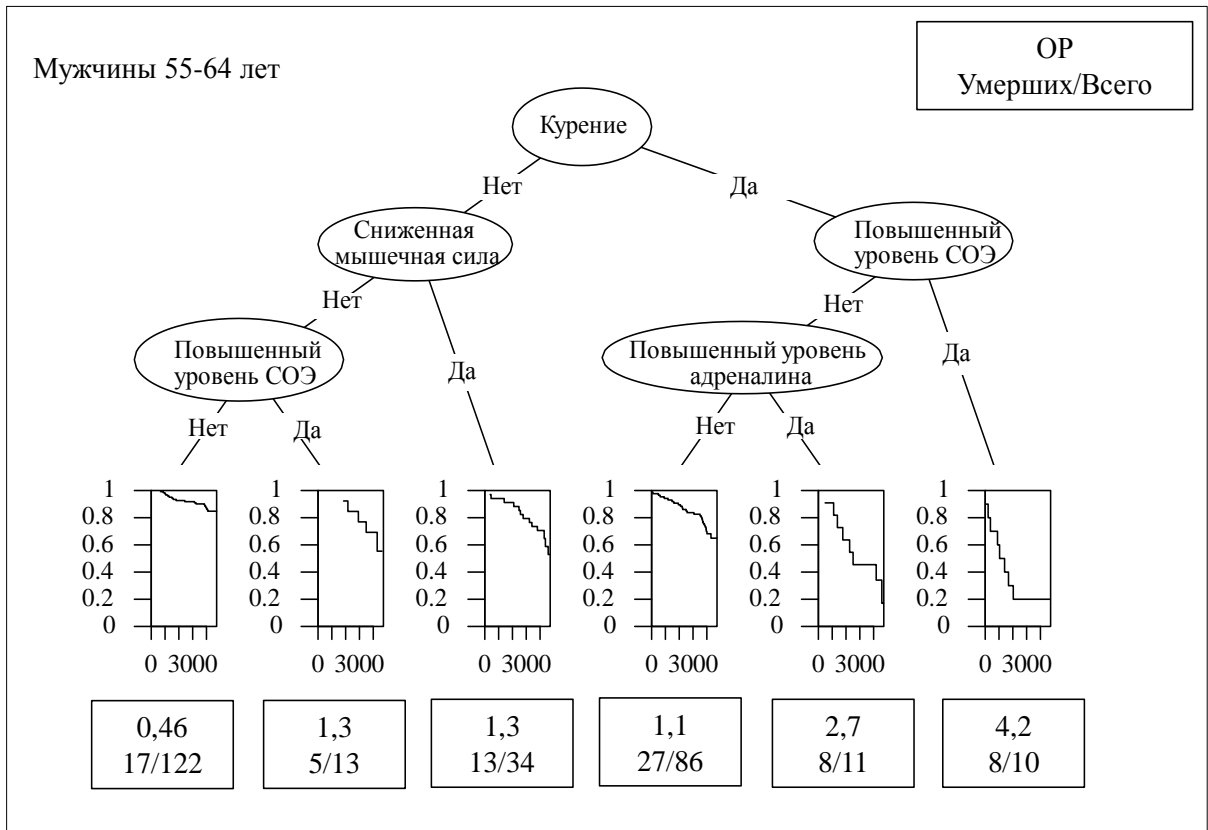


Рис. 7 Прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин у мужчин 55-64 лет.

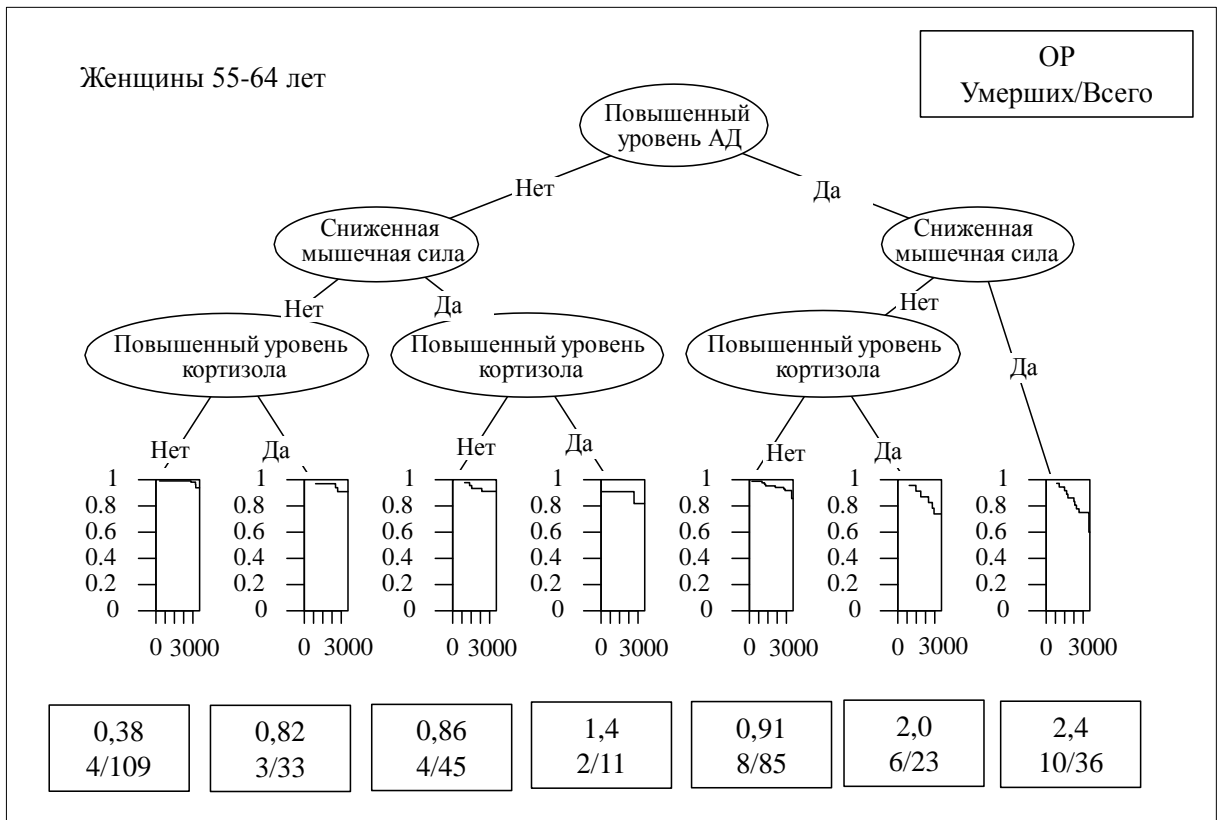


Рис. 8 Прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин у женщин 55-64 лет.

## Мужчины и женщины 65-74 лет

При построении регрессионного дерева выживаемости для модели смерти от всех причин среди мужчин 65-74 лет обнаружено, что самым значимым фактором был высокий уровень вчСРБ (рисунок 9). При этом, в группе некурящих мужчин с уровнем вчСРБ ниже 3мг/дл риск смерти был ниже на 36% чем в популяции, тогда как у мужчин 65-74 лет, у который выявлялся повышенный уровень вч-СРБ и сниженная мышечная сила риск смерти от всех причин повышается в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией. Обращает внимание, что в прогностический алгоритм отобрались только три показателя из 36 изучаемых.

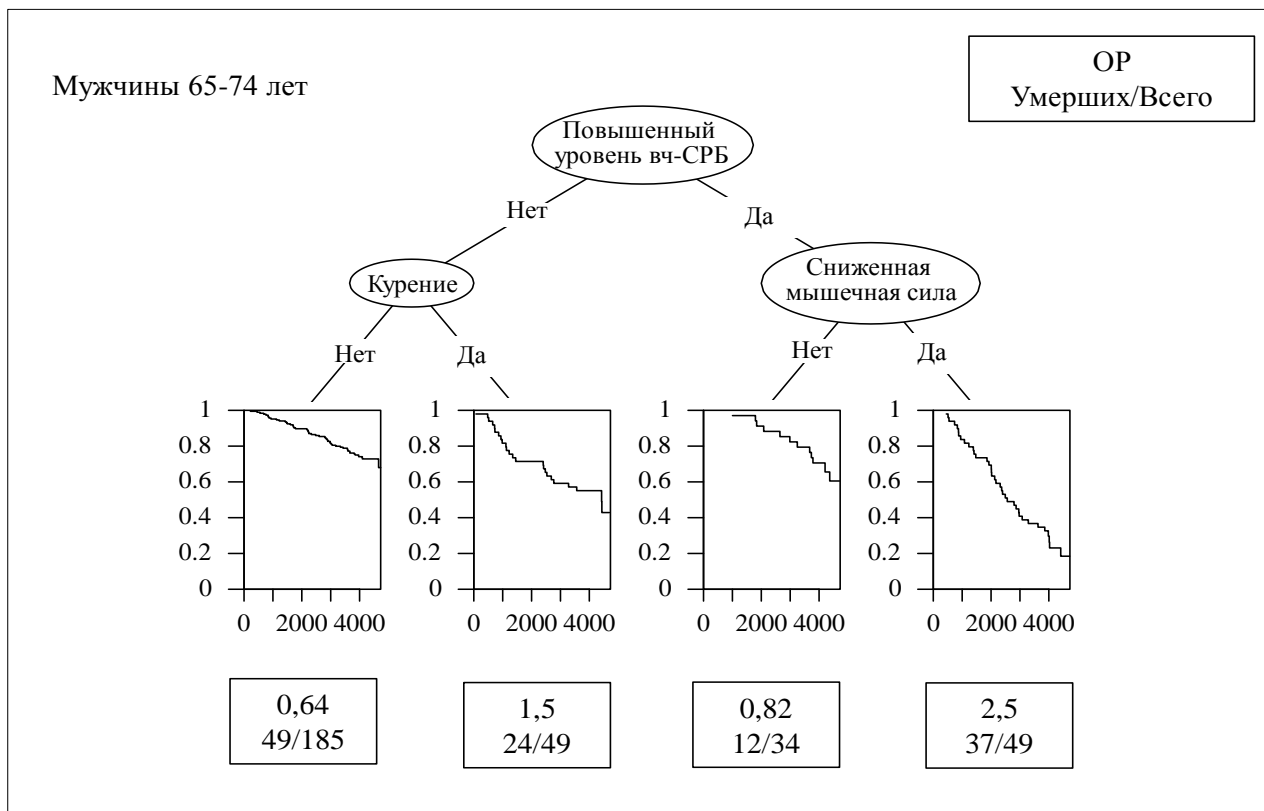


Рис. 9 Прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин у мужчин 65-74 лет.

Аналогичный алгоритм для модели смерти от всех причин был разработан в отношении женщин 65-74 лет (рисунок 10). Самым значимым фактором при построении регрессионного дерева выживаемости стал повышенный уровень АД. Важно, что при условии отсутствия повышенного уровня лейкоцитов и при наличии АД в пределах рекомендованных риск был на 58% ниже по сравнению с общепопуляционным. Тогда как, наличие повышенного уровня АД и ЧСС увеличивали риск смерти от всех причин в 1,9 раза.

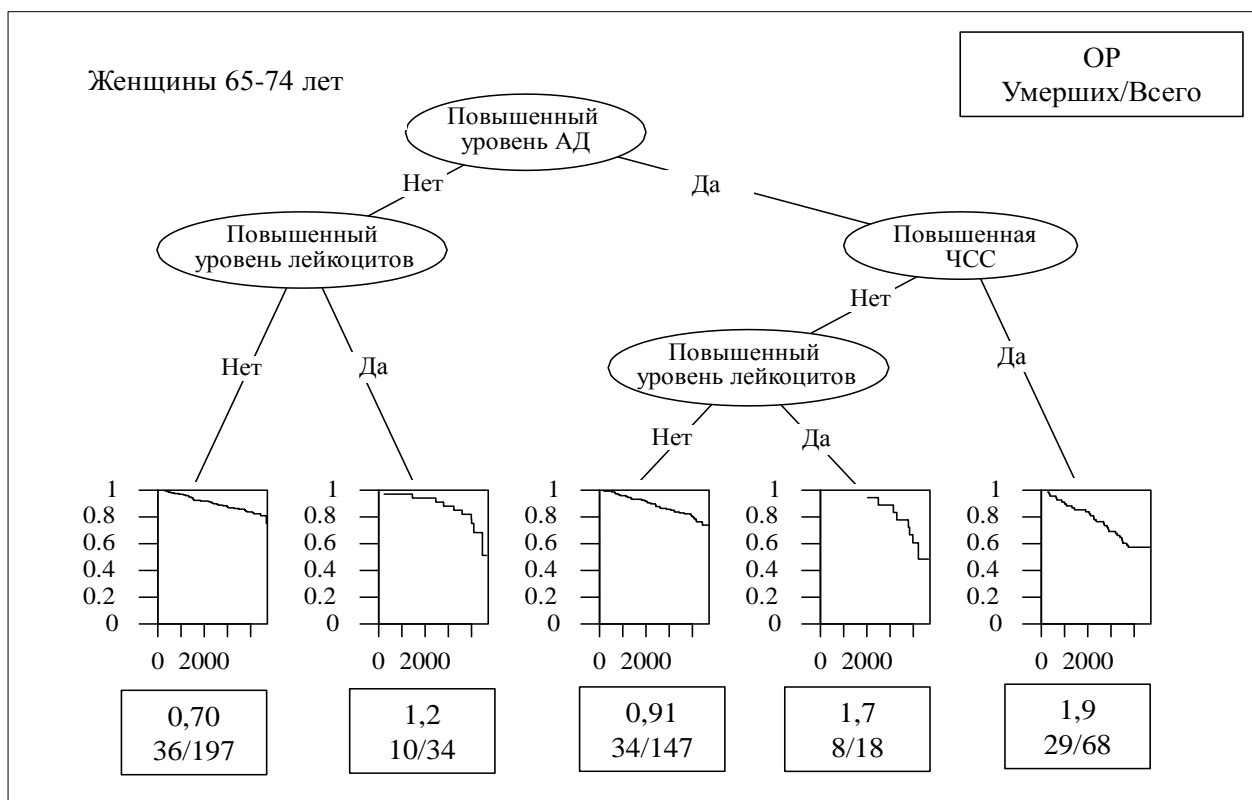


Рис. 10 Прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин у женщин 65-74 лет.

#### Мужчины и женщины $\geq 75$ лет.

В прогностическом алгоритме для модели смерти от всех причин среди мужчин  $\geq 75$  лет, самым значимым фактором стал повышенный уровень ИЛ-6 (рисунок 11). Самый низкий риск смерти по сравнению с популяцией был у некурящих мужчин  $\geq 75$  лет с нормальным уровнем физического здоровья по данным вопросника SF-36 и при наличии уровня ИЛ-6 в пределах нормальных значений. В то же время, среди курящих мужчин, имеющих повышенный уровень ИЛ-6, риск смерти от всех причин повышался в 3,3 раза.

Прогностический алгоритм для женщин  $\geq 75$  лет представлен на рисунке 12. При построении регрессионного дерева выживаемости самым значимым фактором был низкий уровень ДГЭА-с был. Уровень ДГЭА-с, соответствующий референсным значениям, ассоциировался с более низким риском смерти по сравнению с остальной популяцией. В то же время, наличие низкого уровня ДГЭА-с и сниженного уровня АД увеличивали риск смерти от всех причин в 2,5 раза.

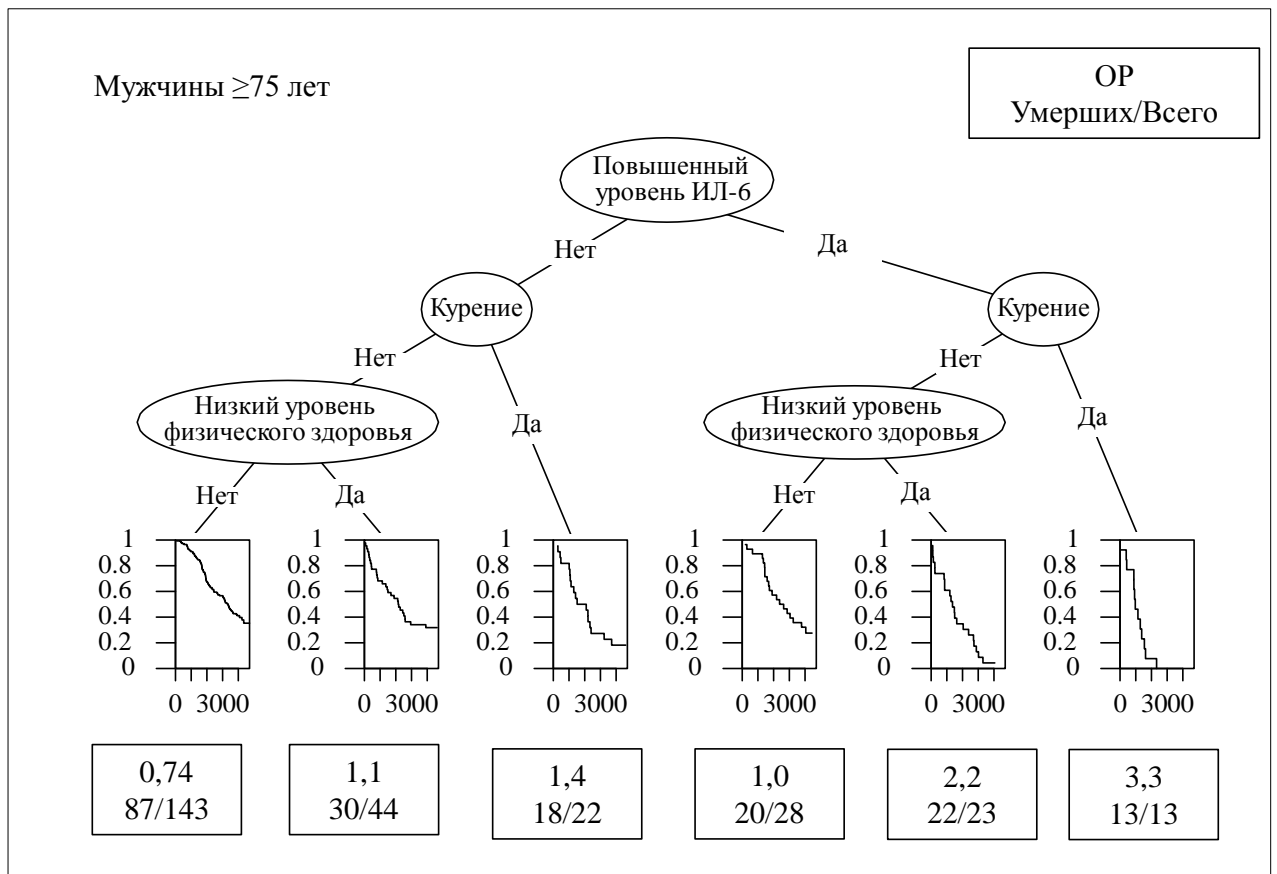


Рис. 11 Прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин у мужчин  $\geq 75$  лет.

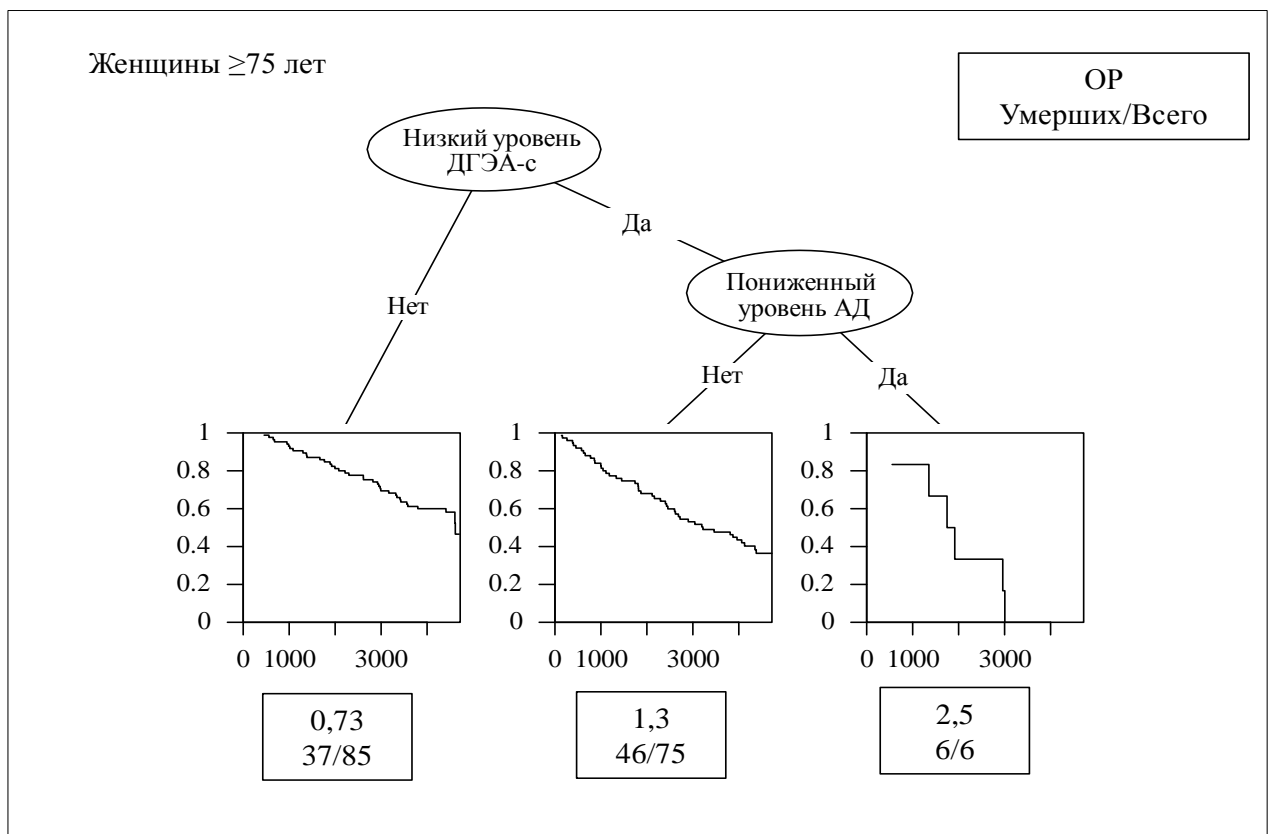


Рис. 12 Прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин у женщин  $\geq 75$  лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного комплексного исследования в когорте, сформированной на основе популяции городских жителей в возрасте  $\geq 55$  лет, с проспективным наблюдением в течение 12 лет, обнаружены гендерные различия в заболеваемости ХНИЗ и выживаемости. Показано, что распространенность ССЗ, являющихся основной причиной смерти лиц пожилого возраста, статистически значимо выше среди женщин по сравнению с мужчинами. При этом, в каждой из возрастных групп смертность среди мужчин была статистически значимо выше по сравнению с женщинами. Обнаружено, что выживаемость женщин в возрасте 65-74 лет соответствует выживаемости мужчин 55-64 лет.

Таким образом, исследование подтверждает наличие в российской популяции описанного в литературе «гендерного парадокса». Полученные результаты обусловили необходимость проведения анализа вклада ФР в смертность в разных половозрастных группах, который показал, что различные возрастные когорты различаются по профилю ФР.

Результаты настоящего исследования подтверждают тот факт, что возраст, будучи независимым маркером старения и смерти, оказывает влияние на изменение значимости ФР в отношении смерти как от всех причин, так и от ССЗ. В популяции мужчин из всех изучаемых социальных показателей только отсутствие брака и профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом, были значимыми в отношении общей смертности, но лишь в возрастной группе 55-64 лет. Анализ вклада традиционных ФР в смертность показал, что курение достоверно ассоциировалось с повышенным риском смерти от всех причин и от ССЗ независимо от возраста, следовательно, курение целесообразно прекращать в любом возрасте. Тогда как систематическое потребление алкоголя повышало риск смерти от ССЗ только в среднем возрасте. Сниженная мышечная сила и низкий уровень физического здоровья, косвенно характеризующие сниженный уровень физической активности, также статистически значимо ассоциировались со смертью от всех причин и ССЗ в популяции мужчин  $\geq 55$  лет. Стресс, характеризующийся повышенным уровнем адреналина, статистически значимо повышал риск смерти от всех причин, но только у мужчин 55-64 лет, а сниженная КФ – риск смерти от ССЗ в мужской когорте  $\geq 75$  лет.

Одними из важнейших показателей, ассоциирующихся со смертью от всех причин и ССЗ, в когорте мужчин стали различные маркеры воспаления. У мужчин 55-64 лет риск смерти от всех причин повышался при наличии повышенного уровня СОЭ, в возрасте 64-75 лет – при повышенном уровне лейкоцитов и вЧСРБ, а в когорте мужчин  $\geq 75$  лет – при повышенном уровне ИЛ-6. В то же время достоверные ассоциации со смертью от ССЗ в когорте 64-75 лет были выявлены в отношении повышенного уровня вЧСРБ, а в возрастной группе  $\geq 75$  лет – с повышенным уровнем ИЛ-6.

В когорте женщин 55-64 лет наиболее значимыми показателями в отношении смерти от всех причин стали повышенное АД, сниженная мышечная сила и повышенный уровень кортизола, тогда как со смертью от ССЗ достоверно ассоциировались только повышенные значения АД и кортизола. Повышенное АД оставалось значимым и в группе женщин 65-74 лет; кроме того, достоверные ассоциации с высокой смертностью в этой возрастной группе выявлены с повышенной ЧСС и воспалением, характеризующимся повышенным уровнем лейкоцитов. Примечательно, что в данной возрастной группе женщин высокий риск смерти от ССЗ был связан только с повышенными значениями АД и ЧСС. В когорте женщин  $\geq 75$  лет со смертью от всех причин ассоциировались низкий доход, пониженное АД и сниженный уровень ДГЭА-с. В модель риска смерти от ССЗ для женщин  $\geq 75$  лет, помимо сниженного АД и сниженного уровня ДГЭА-с, еще вошел такой социальный показатель, как отсутствие детей.

В результате проведенного анализа были получены ассоциации различных социально-демографических, поведенческих и кардиометаболических показателей с общей и СС смертностью, установленные в ходе 12-летнего проспективного наблюдения за когортой тщательно обследованных представителей городского населения  $\geq 55$  лет, которые легли в основу создания прогностических алгоритмов, специфичных для каждой возрастно-половой категории. Полученные алгоритмы могут стать основой разработки персонифицированных подходов к коррекции ФР, повышения приверженности к лечению в условиях практического здравоохранения.

Итогом работы стала трансляция результатов проспективного эпидемиологического исследования в создание персонализированных прогностических инструментов (алгоритмов) оценки выживаемости населения города Москвы  $\geq 55$  лет. По результатам 12-летнего наблюдения создана научная платформа для разработки рекомендаций, основанных на индивидуальных половозрастных грациях риска смерти пожилых лиц, направленных на увеличение продолжительности здоровых лет жизни.

## **ВЫВОДЫ**

1. В популяции городских жителей  $\geq 55$  лет выявлено, что распространенность хронических неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, статистически значимо выше среди женщин по сравнению с мужчинами в каждой возрастной группе: 55-64 лет, 65-74 лет,  $\geq 75$  лет.
2. Выявлена более высокая смертность мужчин по сравнению с женщинами в каждой возрастной группе, при этом выживаемость женщин в возрасте 65-74 лет соответствовала выживаемости мужчин 55-64 лет.

3. В популяции городских жителей  $\geq 55$  лет обнаружен гендерный парадокс – более низкая смертность женщин при наличии большего количества заболеваний, по сравнению с мужчинами для каждой возрастной группы.
4. Обнаружено, что профиль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у городских жителей  $\geq 55$  лет меняется с возрастом и различен у мужчин и у женщин.
5. Среди социально-демографических факторов риска наиболее значимыми в отношении смерти от всех причин у мужчин 55-64 лет стали отсутствие семьи (OR=3,21,  $p < 0,01$ ) и профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом (OR=1,81,  $p < 0,01$ ). У женщин в возрасте  $\geq 75$  лет показателем, ассоциирующимся со смертью от всех причин, был низкий достаток (OR=1,70,  $p < 0,05$ ), а со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний – отсутствие детей (OR=2,52,  $p < 0,01$ ).
6. Повышенный уровень артериального давления увеличивал риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний в когорте женщин 55-74 лет, а сниженные значения артериального давления в женской когорте  $\geq 75$  лет ( $p < 0,01$ ). В когорте женщин 65-74 лет со смертью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний достоверно ассоциировалась частотой сердечных сокращений  $\geq 80$  уд. в мин. (OR=2,10,  $p < 0,01$ ). В популяции мужчин во всех возрастных группах наиболее значимым в отношении смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний было курение ( $p < 0,01$ ). Со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний в когорте мужчин 55-64 лет достоверно ассоциировалось и систематическое потребление алкоголя (OR=2,62,  $p < 0,01$ ).
7. Сниженная мышечная сила статистически значимо повышала риск смерти от всех причин среди мужчин в возрасте  $< 75$  лет и женщин  $< 65$  лет, а также риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – только в мужской когорте 55-64 лет. В когорте мужчин  $\geq 75$  лет со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний достоверно ассоциировалось снижение когнитивной функции (OR=1,63,  $p < 0,05$ ).
8. Наличие воспалительного процесса повышало риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин во всех возрастных группах, у женщин 65-74 лет.
9. У мужчин 55-64 лет стресс, оцениваемый с помощью такого биологического маркера, как адреналин, ассоциировался со смертью от всех причин (OR=2,47,  $p < 0,01$ ). Другой биологический маркер стресса, сниженный уровень дегидроэпиандростерона сульфата, повышал риск смерти от всех причин у женщин  $\geq 75$  лет (OR=1,70,  $p < 0,05$ ) и ССЗ (OR=1,80,  $p < 0,05$ ).
10. По результатам анализа ассоциаций показателей качества жизни со смертью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, выявлено, что сниженный уровень физического



здоровья повышал риск смерти от всех причин (OR=1,60, p<0,05) и сердечно-сосудистых заболеваний (OR=1,72, p<0,05) только у мужчин  $\geq 75$  лет.

11. На основании факторов риска, достоверно ассоциирующихся со смертью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, созданы модели риска смерти для различных возрастно-половых групп, которые обладают достаточной предсказательной силой в отношении смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний.

12. Разработаны прогностические алгоритмы, включающие факторы риска, достоверно ассоциирующиеся со смертью от всех причин, которые позволят определить адресные меры профилактики и лечения индивида с учетом возраста и пола.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Половозрастные различия вклада факторов риска в смертность являются основанием для создания практических рекомендаций по их коррекции и лечению мужчин и женщин в возрастных группах 55-64 лет, 65-74 лет и  $\geq 75$  лет.

2. Медицинские работники во время консультации лиц  $\geq 55$  лет должны использовать предложенный набор факторов риска, специфичный для мужчин и женщин разного возраста.

3. В клинические рекомендации по физической активности, предназначенные для кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, участковых врачей, специалистов по медицинской профилактике, с целью выявления низкой физической активности, предлагается включить оценку мышечной силы с помощью кистевой динамометрии для лиц 55-74 лет и опрос на состояние физического здоровья из анкеты SF-36 для мужчин  $\geq 75$  лет.

4. Предложенные прогностические алгоритмы могут быть использованы специалистами практического здравоохранения с целью демонстрации пациентам необходимости коррекции различных факторов риска и повышения приверженности к проводимому лечению.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### **Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования (Scopus и WoS):**

1. Шальнова С.А., Капустина А.В., Туаева Е.М., Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., **Имаева А.Э.**, Деев А.Д. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше. // Российский кардиологический журнал. - 2015. Т. 20. № 12. С. 86-90. DOI:10.15829/1560-4071-2015-12-86-90.

2. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Метельская В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Туаева Е.М., **Имаева А.Э.**, Киселева Н.В., Школьников

М.А. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR) // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т.6, №122. – С.7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-06-7-13.

3. **Имаева А.Э.**, Шальнова С.А. Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые факторы - новая модель. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. Т. 14. № 5. С. 87-93. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-5-87-93.

4. **Имаева А.Э.**, Туаева Е.М., Шальнова С.А. Киселева Н.В. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, №2. – С.93–99. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.

5. **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Смирнов Д.А., Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Школьников М.А., Школьников В.М. Ассоциации между глюкозой и общей и сердечно-сосудистой смертностью среди населения 55 лет и старше. // Российский кардиологический журнал. - 2016. – Т.10, №138. – С.53–57. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-53-57.

6. Шальнова С.А., **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Туаева Е.М., Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., Деев А.Д., Школьников М.А., Школьников В.М. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты проспективного когортного исследования. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.6, № 134. – С.15–19. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.

7. Концевая А.В., Шальнова С.А., Суворова Е.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Деев А.Д., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д., Агеев Ф.Т., Блинков О.С., Зинчук И.Ю., Репекто К.А., Бойцов С.А. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в российской популяции: методологические аспекты. // Кардиология. – 2016. – Т.56, №12. – С.54–62. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.54-62.

8. **Имаева А.Э.**, Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Школьников В.М. Все ли традиционные факторы риска одинаково ассоциируются со смертностью у пожилого населения? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, № 5. – С.72–75. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-72-75.

9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Капустина А.В., **Имаева А.Э.**, Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., Школьников М.А., Школьников В. М. Является ли низкий уровень дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) независимым фактором риска смерти у лиц 55 лет и старше? // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.6, № 146. – С.92–99. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-92-99.

10. Шальнова С.А., **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Школьников В.М. Самооценка здоровья москвичей 55 лет и старше, традиционные факторы риска и их прогностическое значение. // Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):27–33. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-27-33.
11. **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Школьников В.М. Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 55 лет и старше // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №6. – С.61–65. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-61-65.
12. Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Никонов Е.Л., Доценко А.Н., Прохоренко Е.В., Баланова Ю.А., **Имаева А.Э.**, Карамнова Н.С., Муромцева Г.А., Назаров Б.М., Шальнова С.А., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2020. – Т.19, № 5. С.220-229. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2670.
13. Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Капустина А.В., Макарова Ю.К., Баланова Ю.А., **Имаева А.Э.**, Муромцева Г.А., Драпкина О.М. Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, №4. – С 6-16. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2560.
14. Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., **Имаева А.Э.**, Муромцева Г.А. Одинаков ли риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у российских мужчин со стенокардией и/или с перемежающейся хромотой? Данные популяционного проспективного исследования. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. Т.16 №5. – С.787-797. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-01.
15. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Никонов Е.Л., Евстифеева С.Е., Прохоренко Е.В., Приписнова Т.В., Баланова Ю.А., **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Карамнова Н.С., Муромцева Г.А., Доценко А.Н., Худяков М.Б. Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе (ЭГИДА-МОСКВА). Социально-демографические характеристики населения. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т.23, №1 – С.69-76. DOI: 10.17116/profmed20202301169.
16. **Имаева А. Э.**, Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С.А., Школьников В.М. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. // Экология человека. – 2020. – № 9. – С. 49–56. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-9-49-56.

## ТЕЗИСЫ

17. **Имаева А.Э.**, Туаева Е.М., Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д. Ассоциации курения и ишемической болезни сердца среди мосвичей 55 лет и старше // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». 13-16 мая 2016г., Москва. Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19, № 2. – С.37-38.
18. Туаева Е.М., **Имаева А.Э.**, Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д. Прогностическое значение ишемической болезни сердца, факторов риска и маркеров воспаления среди мосвичей 55 лет и старше // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». 13-16 мая 2016 г., Москва. Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19, № 2. – С.77-78.
19. **Имаева А.Э.**, Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Муромцева Г.Н., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. Сердечно-сосудистое здоровье населения Российской Федерации старшей возрастной группы // Материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. 29-31 марта 2016 г., Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, № S. – С. 75-76.
20. Balanova J., Kapustina A., **Imaeva A.**, Tuayeva E., Deev A., Shalnova S. Impact of Smoking into all-cause and CVD Mortality among Muscovites Aged 55 Years and Older // 1st. Congress of Cardiovascular Prevention in Pre-Elderly and Elderly Individuals. June 30 – July 2, 2016, Bratislava (Slovenia). – Abstract Book. 2016. – P.10.
21. **Имаева А.Э.**, Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Школьников В.М. Распространенность сниженной когнитивной функции у москвичей перипенсионного возраста // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 мая 2017 г., Москва. Профилактическая медицина. – 2017. – Т.20, № 1-2. – С. 40.
22. Баланова Ю.А., **Имаева А.Э.**, Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Шальнова С.А. Поведенческие факторы риска у лиц перипенсионного возраста в Российской Федерации // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 мая 2017 г., Москва. Профилактическая медицина. – 2017. – Т.20, № 1-2. – С.36-37.
23. **Imaeva A**, Shalnova S, Deev A, Balanova Y , Kapustina A , Muromtseva G , Smirnov D , Shkolnikov V. Associations between glucose and all-cause mortality according to the presence of diabetes mellitus among the population of 55 years and older // Europrevent. April 6-8, 2017. Malaga (Spain). – European Journal of Preventive Cardiology. – 2017. – V.24(1). – S.144.
24. Deev A, Kapustina A, Balanova Yu, **Imaeva A.**, Shalnova S, Shkolnikov V. Prediction of all-cause and cardiovascular disease mortality using the counting scale of selected diseases and risk

factors among Muscovites of advanced ages // Europrevent. April 6-8, 2017. Malaga (Spain). – European Journal of Preventive Cardiology. – 2017. – V.24(1). – S. 142.

25. **Имаева А.**, Shalnova S., Deev A., Balanova Y., Kapustina A., Muromtseva G., Shkolnikov V. Associations between coronary heart disease, main risk factors and all-cause mortality among the elderly // Europrevent. April 6-8, 2017. Malaga (Spain). – European Journal of Preventive Cardiology. – 2017. – V.24(1). – S.91-92.

26. **Имаева А.Э.**, Капустина А.В., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Связь антропометрических показателей с наличием сниженной когнитивной функции у лиц 55 лет и старше // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. 25-28 сентября 2018 г., Москва – С.1040.

27. **Имаева А.Е.**, Shalnova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Balanova Yu.A., Muromtseva G.A., Shkolnikov V.M. Associations between diabetes mellitus, cognitive impairment and all-cause mortality among the population of 55 years and older // 12th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes. February 20-23, 2019, Berlin (Germany). – Diabetes Technology & Therapeutics. – 2019. – Vol.21 (S1) – A-76.

28. **Имаева А.Э.**, Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Школьников В.М. Ассоциации между гормонами стресса и общей и сердечно-сосудистой смертностью у москвичей 55 лет и старше // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. 24-26 сентября 2019 г., Екатеринбург. – С.812.

29. **Имаева А.**, Shalnova S., Kapustina A., Balanova Y., Shkolnikov V. Impact of perceived stress into mortality among the elderly population // ESC Preventive Cardiology 2021. April 7-9, 2021, Online Congress. – European Journal of Preventive Cardiology. – V.28 (S\_1). – 301.

30. **Имаева А.**, Shalnova S., Balanova Yu., Kapustina A., Shkolnikov V. Association of arterial hypertension and blood pressure with mortality among population aged 55 years and older, according to antihypertensive treatment // Joint meeting ESH-ISH 2021 On-Air. April 11-14, 2021, Online Congress. – Journal of Hypertension. – 2021. – V.39 S.1 – e94-e95.