

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Лузина Александра Вячеславовна

**Изучение параметров жесткости артериальной стенки  
у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией  
и синдромом старческой астении**

3.1.31. Геронтология и гериатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, доцент

Рунихина Надежда Константиновна

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Артериальная гипертония и возраст как факторы риска повышения жесткости артериальной стенки .....	12
1.1.1 Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с жесткостью артериальной стенки .....	18
1.2 Синдром старческой астении и другие гериатрические синдромы .....	21
1.3 Синдром старческой астении у пациентов с артериальной гипертонией.....	34
1.4 Методы оценки жесткости артериальной стенки .....	37
1.5 Клиническое значение изменений артериальной стенки .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1 Материалы и дизайн исследования.....	45
2.2 Общеклинические методы исследования .....	50
2.3 Лабораторные методы исследования.....	51
2.4 Комплексная гериатрическая оценка.....	52
2.5 Оценка жесткости артериальной стенки методом объемной сфигмометрии.	54
2.6 Методы статистического анализа .....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1 Сравнение показателей сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении .....	56
3.1.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование....	56
3.2 Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении.....	68
3.3 Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с характеристиками физического и функционального статуса по данным комплексной гериатрической оценки в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении .....	74
3.4 Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с характеристиками психоэмоционального статуса по данным комплексной гериатрической оценки в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастений и без синдрома старческой астении .....	80

3.5 Общий анализ корреляций сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и изучаемых параметров .....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	83
Заключение .....	97
Выводы .....	99
Практические рекомендации.....	101
Перспективы дальнейшей разработки темы .....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность диссертационного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире, на их долю приходится 31 % всех смертей. Рост ожидаемой продолжительности жизни может привести к удвоению абсолютной распространенности ССЗ к 2050 году [193]. В структуре ССЗ ведущую роль занимает артериальная гипертония (АГ). Общая распространенность АГ составляет 32 % [241]. Распространенность АГ в России, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 44 %, она увеличивается с возрастом, достигая 60 % и выше у лиц старше 60 лет [1]. Рост распространенности АГ с возрастом связан с изменениями в сосудистой стенке, которые представляют собой патофизиологический процесс структурных и функциональных трансформаций, включая нарушение регуляции тонуса сосудов, повышение проницаемости эндотелия, что в итоге приводит к прогрессивному увеличению жесткости артериальной стенки [40, 107, 237]. Повышенная жесткость артериальной стенки увеличивает пульсовое давление, приводя к структурным повреждениям органов-мишеней, особенно у пожилых пациентов, и повышая риск сердечно-сосудистых событий [149, 172, 178, 276, 284]. Оценка жесткости артериальной стенки рекомендуется для выявления бессимптомного поражения органов-мишеней, что в целом может способствовать своевременному принятию мер для профилактики развития ССЗ [9, 214]. Достоверным методом изучения жесткости артериальной стенки является определение скорости распространения пульсовой волны [150]. В последние годы для измерения сердечно-бедренной скорости пульсовой волны (СПВ) используется метод объемной сфигмометрии с расчетом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ). Наиболее значимым преимуществом СЛСИ является его независимость от артериального давления во время измерения [113].

Вклад жесткости артерий и АГ в развитие ССЗ был убедительно доказан в ряде предыдущих исследований [149, 175, 178, 194, 284]. Однако исследования по изучению взаимосвязи СЛСИ с факторами риска ССЗ и его прогностической

ценности проводились преимущественно с включением функционально независимых пациентов [144, 182, 243]. Вместе с тем популяция пожилых людей неоднородна, по мере увеличения возраста в группах пациентов повышается распространенность и частота не только ССЗ, но и гериатрических синдромов (ГС), основным из которых является синдром старческой астении (ССА) [278].

Среди пациентов пожилого и старческого возраста по данным зарубежных исследований около 11 % пациентов имеют ССА [51, 140]. По данным российских исследований распространенность ССА составляет от 21,1 до 44 % [95]. Синдром старческой астении характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [7]. Пожилые люди с ССА имеют повышенную вероятность развития падений и переломов, повторных госпитализаций, снижения качества жизни, ятрогенных осложнений и ранней смертности [50, 108, 120, 271, 293]. Считается, что ССА – это динамическое, потенциально обратимое состояние, и ассоциированный с ним функциональный спад также предотвратим на определенном этапе [27, 120]. Синдром старческой астении широко распространен у пациентов с ССЗ, достигая 14 % при АГ и 40–50 % при ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности, приводит к двукратному увеличению смертности, и этот эффект сохраняется даже после поправки на возраст и сопутствующие заболевания [15, 274, 286]. Синдром старческой астении предположительно является фактором риска ССЗ [272]. И наоборот, факторы риска ССЗ и их оценка могут предсказать ССА. Таким образом, ССА взаимосвязан с ССЗ, однако механизмы, объясняющие эту взаимосвязь, не определены.

В настоящее время представлено ограниченное число исследований, посвященных изучению состояния артериальной стенки у пациентов пожилого возраста с ССА. Мы предполагаем, что существует взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки как наиболее характерным признаком процесса

старения артериальной стенки и клиническими проявлениями ССА и других ГС у пациентов 60 лет и старше с АГ. Подтверждение вклада жесткости артериальной стенки в развитие ССА дополнит наши знания о сосудистом старении и позволит с высокой вероятностью разработать и рекомендовать новые подходы к диагностике и лечению АГ у пожилых пациентов. Таким образом, изучение состояния артериальной стенки и оценка ассоциаций жесткости артериальной стенки и ССА у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ является актуальным исследованием.

### **Степень разработанности темы**

В отечественной и зарубежной литературе представлено много данных, посвященных изучению жесткости артериальной стенки [2, 3, 237, 245, 251]. Представленные в настоящее время работы отражают, преимущественно, взаимосвязь жесткости артериальной стенки с факторами риска развития ССЗ [62, 243, 247, 260], не учитывая при этом изменения, которые происходят в функциональном и когнитивном статусе пациентов пожилого и старческого возраста. Мало представлено данных и с включением пациентов с ССА, с мультидоменным подходом к оценке их функционирования. В настоящее время есть исследования, оценивающие взаимосвязь жесткости артериальной стенки с отдельными гериатрическими синдромами: саркопенией [11, 199, 240], ОГ [176, 201], когнитивными нарушениями [179, 209, 281, 296]. Изучение взаимосвязи между АГ и жесткостью артериальной стенки [237] и ССА [139] имеют преимущественно описательный характер. Исследования по изучению жесткости артериальной стенки у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и при наличии сопутствующего ССА на сегодняшний день в отечественной литературе не представлены.

### **Цель исследования**

Изучить взаимосвязь жесткости артериальной стенки с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и гериатрическим статусом у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией.

### **Задачи исследования**

В группах пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией и синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении:

- 1) сравнить показатели сердечно-лодыжечного сосудистого индекса;
- 2) изучить взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (низкий уровень физической активности, абдоминальное ожирение, ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, гипергликемия);
- 3) исследовать взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с характеристиками физического и функционального статуса по данным комплексной гериатрической оценки;
- 4) проанализировать взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с характеристиками психоэмоционального статуса по данным комплексной гериатрической оценки.

### **Научная новизна**

Впервые проведена сравнительная оценка жесткости артериальной стенки по результатам оценки сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией в зависимости от наличия или отсутствия синдрома старческой астении. Впервые выделено пороговое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса для скрининга пациентов с синдромом старческой астении (10 единиц и выше, чувствительность 58 % и специфичность 73 %).

Впервые выявлены особенности взаимосвязи синдрома старческой астении с жесткостью артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией. В группе пациентов без синдрома старческой астении жесткость артериальной стенки выше у пациентов с низким уровнем физической активности, сахарным диабетом, избыточной массой тела, ожирением, гиперхолестеринемией и гипергликемией. В группе пациентов с синдромом старческой астении и избыточной массой тела,

ожирением жесткость артериальной стенки ниже, чем у пациентов при нормальном индексе массы тела.

Впервые выявлены ассоциации повышенной жесткости артериальной стенки с мультидоменными характеристиками гериатрического статуса: мобильностью, статусом питания, когнитивными функциями у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией. Скорость ходьбы, физическая активность, статус питания обратно взаимосвязаны с жесткостью артериальной стенки у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией.

Впервые установлена прямая взаимосвязь жесткости артериальной стенки с величиной снижения систолического артериального давления при проведении ортостатической пробы, независимо от гериатрического статуса, у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией. Установлена независимая взаимосвязь повышенной жесткости артериальной стенки с ортостатической гипотензией.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В присутствии синдрома старческой астении меняется взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что дает основание для дальнейших исследований пациентов с синдромом старческой астении как самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные данные позволяют рекомендовать проведение метода объемной сфигмометрии с определением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией для скрининга синдрома старческой астении. Пороговый уровень показателя сердечно-лодыжечного сосудистого индекса 10 и выше единиц позволяет отбирать пациентов для проведения комплексной гериатрической оценки с целью установления диагноза синдрома старческой астении.

### **Методология и методы исследования**

За методологическую основу настоящего исследования взяты преимущественно труды отечественных и зарубежных авторов по изучению жесткости артериальной стенки в группе пациентов пожилого и старческого

возраста, а также определение гериатрического статуса с применением комплексной гериатрической оценки. Настоящее клиническое исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины и с этическими принципами Хельсинкской Декларации, а также Национального стандарта РФ по надлежащей клинической практике. Дизайн исследования разработан с учетом поставленных задач и включает в себя наличие трех групп в зависимости от гериатрического статуса пациентов. Проводилось сравнение по большинству изучаемых показателей с применением соответствующих методов – клинических (в том числе комплексная гериатрическая оценка), лабораторных, инструментального (оценка жесткости артериальной стенки с помощью метода объемной сфигмометрии) и статистических. Объектом исследования были пациенты 60 лет и старше с артериальной гипертонией и синдромом старческой астении и без него.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

У пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией:

- 1) наличие синдрома старческой астении ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки;
- 2) в присутствии синдрома старческой астении меняется взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; повышенная жесткость артериальной стенки ассоциируется с низким уровнем физической активности, сахарным диабетом, избыточной массой тела, ожирением, гиперхолестеринемией и гипергликемией в отсутствие синдрома старческой астении, а при наличии синдрома старческой астении и преастении аналогичные взаимосвязи не выявлены; жесткость артериальной стенки обратно взаимосвязана с индексом массы тела при наличии синдрома старческой астении и преастении;
- 3) повышенная жесткость артериальной стенки взаимосвязана с мультидоменными характеристиками по данным комплексной гериатрической оценки: снижением уровня физической активности,

снижением скорости ходьбы, снижением питания, снижением когнитивных функций независимо от гериатрического статуса;

- 4) повышенная жесткость артериальной стенки ассоциирована с ортостатической гипотензией независимо от гериатрического статуса.

### **Реализация и внедрение полученных результатов работы**

Результаты данной работы внедрены в клиническую практику клинико-диагностического отделения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением современных методов исследования. Статистическая обработка проведена с использованием актуальных методов статистического анализа. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы и основаны на достаточном объеме материала.

Апробация диссертационной работы прошла на заседании Ученого Совета ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 2 от 15 июня 2021 года).

Материалы и основные положения диссертации были представлены на XXV Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» 01.10.2020г., V Всероссийском конгрессе геронтологов и гериатров с международным участием 20.05.2021г., XI Научно-практической конференции Московского городского научного общества терапевтов «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» 25.05.2021г.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ литературы, изучена степень разработанности проблемы с определением цели, задач исследования и его дизайна. Автор лично

принимал участие в обследовании пациентов, создании базы данных, статистическом анализе, интерпретации и публикации полученных данных.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в изданиях, рекомендуемых ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, включающее заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений. Библиографический список содержит 299 источников. Текст рукописи иллюстрирован 24 таблицами и пятью рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Артериальная гипертензия и возраст как факторы риска повышения жесткости артериальной стенки

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируется, что число людей в возрасте 65 лет и старше вырастет с 524 миллионов в 2010 году до почти 1,5 миллиарда в 2050 году, большая часть этого роста будет наблюдаться в развивающихся странах [83].

Этот демографический переход создает огромные проблемы для организации ухода за пожилыми людьми, в связи с чем поддержание независимости в пожилом возрасте считается главным приоритетом общественного здравоохранения [173]. Несмотря на стратегии профилактики, принятые в последние десятилетия, и разработку более эффективных методов лечения, ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности как в Европе, так и в США [232].

Старение сердечно-сосудистой системы (ССС) сопровождается изменениями структуры и функции сосудов, особенно крупных артерий [142]. Возрастное нарушение функции сосудов является результатом изменений различных типов клеток, таких как эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки (ГМК) и перициты [244]. Морфологические изменения в большинстве случаев включают утолщение сосудистой стенки, отложение коллагена, периваскулярный фиброз и расширение сосудов. Утолщение сосудистой стенки – ключевой признак старения сосудистой сети, способствующий развитию жесткости артериальной стенки [156]. Изменения жесткости артериальной стенки также связаны с изменением сосудистого тонуса, которое является результатом дисбаланса между вазоконстрикцией и вазорелаксацией. Жесткость артериальной стенки является основным фактором, определяющим сосудистое сопротивление, которое влияет на выброс крови из сердца. Понимая фундаментальные процессы, вызывающие жесткость артериальной стенки, можно разработать стратегии для

улучшения или предотвращения процессов старения сосудов и связанных с этим ССЗ.

Старение является основным фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ. Системное старение определяется как возрастное снижение физиологической функции. Старение артериальной стенки является краеугольным камнем системного старения. Связанные с возрастом провоспалительные модификации клеток и внеклеточного матрикса (ВКМ) являются основой экспоненциального увеличения ССЗ [84, 279]. Клеточное провоспаление регулируется активностью симпатических нервов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Увеличение симпатической иннервации вызывает активацию РААС как на центральном, так и на периферическом уровнях с возрастом [24, 290]. Транскрипция и активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) заметно возрастают в стенке артерии с возрастом [187]. Ангиотензинпревращающий фермент расщепляет ангиотензин I (АТ I) до ангиотензина II (АТ II), увеличивая концентрацию последнего [71, 99]. Повышенная экспрессия АТ II в стенке артерии передает сигнал симпатическим нервным окончаниям, что впоследствии создает воспалительную среду, которая способствует ремоделированию артерий.

Внеклеточный матрикс артериальной стенки модифицируется ассоциированными с возрастом провоспалительными секретами посредством фиброза, эластолиза, кальцификации и амилоидоза, что приводит на тканевом уровне к повышению жесткости артериальной стенки [35, 41, 68, 235].

Фиброз развивается из-за механического воздействия пульсирующей деформации, которая возникает с каждым сердечным циклом [90] и ускоряет фрагментацию и истощение эластина, а также способствует отложению коллагена. С возрастом происходят изменения структуры аминокислот эластина. Джон и Томас (John & Thomas, 1972) [117] обнаружили, что содержание сшивающих эластин аминокислот десмозина и изодесмозина снижается после 63 лет, в связи с чем происходит фрагментация эластиновых волокон.

Эластолиз наблюдается при увеличении количества активированной матриксной металлопротеиназы (ММП-2/9) [223], что приводит к разрушению эластина, снижая податливость и эластичность сосудистой стенки [70].

Артериальная кальцификация играет решающую роль в развитии артериальной жесткости [118]. Отложение кальция в стенке артерии увеличивается с возрастом [157]. Гладкомышечные клетки с возрастом производят большое количество костноподобных субстратов, таких как коллаген II. Развитие артериальной кальцификации зависит от баланса молекул за/против кальцификации. Избыточная экспрессия щелочной фосфатазы, молекулы прокальцификации, увеличивает артериальную кальцификацию. Кроме того, количество антикальцификационных молекул, таких как остонектин и остеопонтин, одновременно снижается в ГМК [116].

С возрастом количество неправильно свернутых агрегированных амилоидных белков и фибрилл увеличивается в стенках артерий [147], потенциально увеличивая жесткость и кальцификацию [57].

Повышенная концентрация коллагена приводит к его сшиванию с молекулами глюкозы за счет неферментативного гликирования [254] с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), которые снижают доступность оксида азота (NO), важного вазодилататора для поддержания тонуса сосудов [291].

Старение можно описать как форму субклинических патологических состояний. Провоспалительная молекулярная передача сигналов действует на клетки артерий, вызывая возрастные изменения, клинически проявляясь в повышении жесткости артериальной стенки. Эти субклинические состояния выявляются у пожилых людей без явных сердечно-сосудистых событий. При физиологическом процессе старения это происходит постепенно и регулируемо, но представляет собой сильный и независимый фактор риска развития будущих сердечно-сосудистых событий [188]. У предрасположенных людей вследствие определенных генетических факторов, факторов окружающей среды или внутриутробных факторов процессы, лежащие в основе сосудистых изменений,

ускоряются, что приводит к «раннему сосудистому старению» (Early vascular aging), которое можно определить как процесс, связанный с постепенными изменениями структуры и функций сосудов, протекающими более быстрыми темпами, чем нормальное биологическое старение артерий, способствуя появлению или прогрессированию ССЗ [268].

Оценка хронологического возраста имеет большое значение в прогнозировании ССЗ. Однако механизмы, за счет которых пожилой возраст влияет на будущее развитие ССЗ, до конца не изучены, и степень, в которой хронологический возраст оказывает влияние на биологический возраст сосудов, остается неясной. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять механизмы, с помощью которых ускоренное старение приводит к клиническому фенотипу и снижает порог, который в конечном итоге может привести к ССЗ.

Распространенность АГ существенно увеличивается с возрастом. Данные Framingham Heart Study, эпидемиологического исследования ССЗ, показали, что у более 90 % людей с нормальным АД (систолическим АД (САД) < 120 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) < 80 мм рт. ст.) в возрасте 65 лет может развиться АГ из-за возрастных сосудистых изменений в течение оставшейся жизни [186].

Артериальная гипертензия вносит наибольший вклад в структуру ССЗ [34]. Частично это увеличение связано со старением населения. Из всех факторов, способствующих развитию АГ, пожилой возраст является наиболее значимым фактором риска. Как старение, так и АГ связаны со структурными, механическими и функциональными изменениями в стенке сосудов, которые характеризуются повышенной жесткостью артерий, снижением эластичности, нарушением растяжимости, эндотелиальной дисфункцией и повышенным тонусом сосудов [100].

Пространственное расположение ГКМ и компонентов ВКМ модулирует диаметр сосудов [226]. Постоянное воздействие высокого АД увеличивает напряжение на стенку сосуда [206], в результате чего ГКМ реагируют пролиферацией, что приводит к гиперплазии и утолщению сосудистой стенки. Сопутствующая активность ММП способствует структурному разрушению

эластина, увеличивая концентрацию коллагена для сохранения гомеостаза [111]. Таким образом, высокие цифры АД усугубляют возрастную жесткость артерий [256].

Ключевую роль в регуляции жесткости артериальной стенки при АГ играет активация РААС [6]. Ангиотензин II тип 1 рецептор и альдостерон-синтаза ( $\text{CYP11B}_2^{344}$ ) – значимые детерминанты жесткости артериальной стенки [191]. Ангиотензин II индуцирует активацию ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) и экспрессию интерлейкина 6 (ИЛ-6), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в моноцитах [96], и играет важную роль в инициации и прогрессировании атерогенеза. В поврежденных артериях АТ II создает петлю положительной обратной связи для оксидативного стресса [159]. Оксидативный стресс – это состояние дисбаланса между окислителями и антиоксидантами, приводящие к образованию активных форм кислорода (АФК), включая свободные радикалы и другие молекулы, такие как перекись водорода. Увеличение уровня АФК приводит к окислению белков и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), влияет на передачу сигналов клеток и вызывает воспаление, фиброз сосудов и кальцификацию [99]. Ангиотензин-II также активирует митохондриальную протеинкиназу С и АТФ-зависимый калиевый канал, которые также стимулируют образование АФК [294]. Активация РААС снижает выработку и активность природных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза и глутатион [39]. Исследования, демонстрирующие уменьшение повреждения сосудов на фоне применения ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов АТ II, подтверждают роль РААС в процессе старения и при АГ [171, 249]. Маллареди и соавторы (Mallareddy et al., 2006) [173] продемонстрировали положительное влияние иАПФ на жесткость артерий, вне зависимости от изменений АД. Шахин и соавторы (Shahin et al., 2012) [249] изучили влияние иАПФ на жесткость артерий и отражение волн у пациентов с АГ. Результаты показали, что применение иАПФ по сравнению с плацебо привело к значительному снижению показателя СПВ, тогда как сравнение с другими антигипертензивными препаратами не обнаружило значительных различий в

уровнях СПВ. Процессы, связанные с этими эффектами, включают активацию эндотелиальной синтетазы оксида азота (NOS) и увеличение продукции NO. Повышение антиоксидантной защиты является еще одним механизмом, участвующим в антивозрастных эффектах ингибирования РААС, что приводит к увеличению биодоступности NO [39]. Эти результаты свидетельствуют о том, что нейрогормональные системы, такие как РААС, могут оказывать синергетическое воздействие с механическими факторами (повышение АД) на жесткость артерий.

Традиционно считается, что на прогрессирование жесткости артериальной стенки влияет более высокое САД из-за структурных и функциональных изменений в стенках центральных артерий в ответ на повышенное давление [206]. Важно отметить, что два продольных исследования каротидно-бедренной СПВ (кбСПВ, cfPWV), которые корректировали исходную жесткость артерий, не обнаружили, что САД является независимым предиктором продольных изменений СПВ. Бенетос и коллеги (Benetos et al., 2002) [30] обнаружили, что после 6-летнего наблюдения САД не являлось независимым предиктором увеличения СПВ у нормотензивных или гипертензивных субъектов, хотя увеличение СПВ у плохо контролируемых гипертензивных субъектов было значительно больше, чем у хорошо контролируемых субъектов и у субъектов с нормальным давлением. Вайлдмен и соавторы (Wildman et al., 2004) [283] обнаружили, что после двухлетнего наблюдения САД не было связано с годовым изменением СПВ даже при одномерном анализе. Напротив, исследования Наджара и соавторов (Najjar et al., 2008) [189], Лиао и коллег (Liao et al., 1999) [163] и Дернеллиса и Панарету (Dernellis & Panaretou, 2005) [60] в совокупности предоставляют убедительные доказательства, что жесткость артериальной стенки предшествует и предрасполагает к ускоренному продольному увеличению САД и будущей АГ. Таким образом, жесткость артериальной стенки – это не просто адаптивный ответ кровеносных сосудов на воздействие давления; она является основной патофизиологической причиной повышения АД.

Механизмы, которые приводят к клеточным и сосудистым изменениям, до конца не ясны, и трудно отделить «эффект старения» от «эффекта артериального

давления». Эта «загадка артериальной жесткости, повышенного АД и старения» была рассмотрена Альгатрифом и Лакаттой (AlGhatrif & Lakatta, 2015) [18], которые пришли к выводу, что свойства сосудистой стенки зависят от совокупного воздействия множества факторов, которые взаимозависимы и меняются с возрастом в течение жизни. Более полное понимание различных механизмов, влияющих на состояние артериальной стенки при АГ, может снизить развитие сердечно-сосудистых событий у лиц пожилого возраста с АГ.

### **1.1.1 Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с жесткостью артериальной стенки**

Многочисленные факторы риска усиливают процесс старения артерий. Большое количество исследований подтвердило, что жесткость артериальной стенки увеличивается с ростом числа факторов риска [133], поскольку каждый из них действует независимо через различные механизмы, оказывая неблагоприятное воздействие на структуру и функцию сосудистой системы. С другой стороны, отмечено благоприятное влияние регулярных физических нагрузок на эластичность артерий [119].

Влияние СД на ремоделирование артериальной стенки связано прежде всего с КППГ и нарушением регуляции NO. Было доказано влияние КППГ на «раннее сосудистое старение» как в группе пациентов с СД, так и без [247]. У пациентов с СД уровень циркулирующего АТ II повышен [112]. В исследовании Прасада и соавторов (Prasad et al., 2015) сообщалось, что инфузия экзогенного АТ II активирует  $Ca^{2+}$ / кальмодулин-зависимая киназа II (CaMKII) в ГКМ, что приводит к увеличению жесткости аорты и снижению барорецепторной активности. Кроме того, экспрессия ингибитора пептида CaMKII в ГКМ предотвращает увеличение жесткости аорты и снижение активности барорецепторов [220]. Таким образом, изменение ригидности артериальной стенки может быть важным фактором модуляции чувствительности артериальных барорецепторов при ССЗ и СД.

Другой немаловажный фактор риска ССЗ – это курение, которое вызывает повреждение сосудов, приводящее к увеличению жесткости артерий [62].

Дисфункция сосудов, вызванная курением, инициируется снижением биодоступности NO и повышенной экспрессией молекул адгезии, что провоцирует развитие прокоагулянтной и воспалительной среды. Помимо прямого повреждения, курение вызывает ремоделирование тканей и протромботические процессы вместе с активацией системных воспалительных сигналов, которые способствуют атерогенным изменениям сосудистой стенки. Влияние курения на жесткость артерий может быть обратимым процессом. Однако влияние отказа от курения на жесткость артерий полностью не изучено. Ли и коллеги (Lee et al., 2020) исследовали влияние отказа от курения на жесткость артерий [155]. Они продемонстрировали изменение жесткости артерии в зависимости от продолжительности отказа от курения. Отказ от курения может снизить степень жесткости артерий, а более длительная продолжительность отказа от курения – в большей степени улучшить функцию сосудов.

Связь между жесткостью артериальной стенки и ожирением остается весьма спорной [260]. Физиологические механизмы, объясняющие взаимосвязь, включают изменения чувствительности к инсулину, активацию РААС, активацию симпатической нервной системы и последующее повышение тонуса гладких мышц [238]. Другие потенциальные факторы включают стимуляцию провоспалительного состояния, что приводит к активации систем окислительных ферментов, увеличению производства АФК, таких как супероксид-анионы, и развитию окислительного стресса [246]. Многие эпидемиологические исследования показали, что ожирение, особенно накопление висцерального жира, определяет повышенный риск ССЗ [202]. Считается, что центральное ожирение играет ключевую роль в патогенезе структурных изменений сосудистой стенки. Жировая ткань синтезирует большое количество молекул, регулирующих чувство сытости, инсулинорезистентность, воспаление и метаболизм липидов [210]. Центральное ожирение клинически оценивают по окружности талии (ОТ). Этот антропометрический параметр тесно связан с риском ССЗ [61].

Масса тела с возрастом имеет тенденцию к увеличению, достигая пика примерно в 65 лет, в дальнейшем при старении происходит ее снижение как у лиц

с нормальным весом, так и у лиц с ожирением [167]. Распределение жировых отложений также меняется с возрастом. Котани и соавторы (Kotani et al., 1994), используя компьютерную томографию (КТ) для оценки регионального распределения жира в организме у 66 мужчин и 96 женщин с индексом массы тела (ИМТ)  $> 25 \text{ кг/м}^2$ , обнаружили, что с возрастом объем внутрибрюшного жира увеличивается, в то время как количество жира в брюшной полости, а также на бедрах снижается [141]. Применяя КТ для оценки распределения жировых отложений у женщин с ожирением, Дзамбони и коллеги (Zamboni et al., 2005) [295] также наблюдали возрастное увеличение висцерального абдоминального жира и уменьшение подкожного абдоминального жира, несмотря на отсутствие значительных изменений ИМТ. Гудпастер и коллеги (Goodpaster ВН et al., 2001) в исследовании Health ABC с использованием КТ продемонстрировали, что с возрастом идет увеличение количества жира вокруг мышц [85]. Таким образом, старение связано с изменением перераспределения жиров и накоплением внутрибрюшного жира даже без увеличения массы тела.

Сердечно-сосудистый риск, связанный с ожирением, заметно уменьшается с возрастом [282]. Это связано с ослаблением связи между ОТ и уровнем АД и липидов. В более молодом возрасте ожирение и (или) инсулинорезистентность связаны с АД множеством потенциальных механизмов [89]. Напротив, с возрастом жесткость артериальной стенки становится основным фактором, определяющим АД, вызывая повышение САД и снижение ДАД. Таким образом, АД все больше определяется накопленным повреждением сосудов, в значительной степени независимо от наличия ожирения или инсулинорезистентности во время оценки [270]. Окружность талии является клиническим маркером абдоминального ожирения [217]. Результаты исследования Томаса и соавторов (Thomas et al., 2013) в котором приняли участие 119 090 человек (79 325 мужчин и 39 765 женщин) в возрасте от 17 до 85 лет, свидетельствуют, что ОТ с поправкой на ИМТ не была связана со смертностью от всех причин у пациентов старше 65 лет. Напротив, предыдущие сердечно-сосудистые события (отношение рисков (ОР) = 1,98,  $p < 0,05$ ) и курение (ОР =

1,33,  $p < 0,05$ ) оставались связанными со смертностью даже после 65 лет. Окружность талии сильно и независимо связана со смертностью от всех причин до 65 лет после учета связанных факторов риска. Эта взаимосвязь исчезает у пациентов старше 65 лет, что свидетельствует о различном влиянии абдоминального ожирения в зависимости от возраста [263].

Несмотря на то, что жесткость артерий повышается с возрастом, степень этого увеличения может зависеть от нескольких факторов окружающей среды или генетических факторов, в то время как роль дислипидемии до конца неясна [167]. Снижение растяжимости сонной артерии, увеличение толщины интимы-медии и наличие кальцификатов и атеросклеротических бляшек часто сосуществуют у одного и того же пациента. Тем не менее, взаимосвязь между этими изменениями артериальной стенки еще предстоит изучить. Подобные изменения говорят о том, что прогностическая значимость ССЗ может варьироваться с возрастом.

## **1.2 Синдром старческой астении и другие гериатрические синдромы**

В 2015 году ВОЗ опубликовала свой первый доклад о старении и здоровье [288]. В этом докладе ВОЗ определяет здоровое старение как «процесс развития и поддержания функциональных способностей, обеспечивающих благополучие в пожилом возрасте». Согласно этому определению, процесс старения определяется функциональным статусом, а не заболеваемостью. Эта позиция предполагает подход к здоровью с его практическими последствиями [28], потенциал улучшения качества жизни достигает своей максимальной актуальности.

Всемирная организация здравоохранения (2015) проводит различие между двумя типами факторов, влияющих на процесс старения. Первый тип обозначен как «внутренняя среда», а второй тип – как «окружающая среда». Внутренняя среда определяется как «совокупность всех физических и умственных способностей, которыми обладает индивид», и представляет собой результат взаимодействия генетических факторов, хронических заболеваний, образа жизни, изменений, вызванных старением, и наличием ГС.

У пожилых людей переход от устойчивого состояния к снижению функциональных резервов является длительным, непрерывным процессом, который может занять годы [49]. Функциональный резерв необходим, помимо прочих причин, для того, чтобы избежать стрессов, влияющих на функцию, и, если они воздействуют, восстановить пораженную функцию. Следовательно, когда внутренние возможности и функциональный резерв находятся на минимальном уровне, риск институализации очень высок, а возможность восстановления очень низка. Эта стадия, характеризующаяся высокой восприимчивостью к стрессам и высоким риском неблагоприятных исходов при сохранении потенциала для восстановления, называется «хрупкостью», или синдромом старческой астении [59]. В последние десятилетия прогрессирующее и экспоненциальное старение населения приводит к увеличению распространения ССА и других ГС.

Синдром старческой астении (англ. frailty – хрупкость) – ключевой ГС, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [7]. Задача гериатрии состоит в том, чтобы принимать решения, основываясь на общих медицинских, физических, социальных, функциональных и нейропсихологических характеристиках пациента. При старении необходимо учитывать такие факторы, как полипрагмазия, ортостатическая гипотензия, функциональный статус, побочные эффекты лекарственной терапии, недержание мочи, зрительные и слуховые ограничения, когнитивные нарушения, социальная поддержка [161, 198]. Синдром старческой астении широко распространен в пожилом возрасте и повышает риск возникновения падений, инвалидизации, частоты госпитализации и смертности. Распространенность ССА составляет 10,7 % среди пожилых людей в возрасте 65 лет и старше, увеличивается с возрастом [51] и выше у людей с ССЗ [15]. В проведенном в 2018 году метаанализе распространенность ССА у людей 60 лет и

старше составила 17,4 %. Объединенная распространенность ССА у мужчин составила 11,1 % по сравнению с 15,2 % у женщин ( $p < 0,001$ ). Распространенность ССА была значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами ( $Z = - 7,38$ ,  $p < 0,001$ ). Также в этом обзоре отмечено, что распространенность ССА значительно увеличивается после 75 лет [255]. Исследование Гордона и соавторов (Gordon et al., 2017) также продемонстрировало высокую распространенность ССА среди женщин во всех возрастных группах. Половые различия могут быть связаны как с биологическими, так и с социально-экономическими факторами. Тем не менее, было обнаружено, что женщины лучше переносят «хрупкость», о чем свидетельствует более низкий уровень смертности при ССА вне зависимости от возрастной категории, что говорит о существовании парадокса «здоровье–выживаемость» между мужчинами и женщинами [87]. Синдром старческой астении – это динамическое состояние, которое со временем может переходить как в сторону худшего, так и в сторону лучшего состояния [82]. Учитывая, что ССА потенциально можно предотвратить или обратить вспять с помощью таких вмешательств, как физические упражнения или сбалансированное питание [50], было рекомендовано проводить скрининг среди пожилых людей в возрасте 60 лет и старше для выявления старческой астении [185]. За последние 20 лет разработано много инструментов скрининга для оценки ССА, которые продемонстрировали связь с неблагоприятными последствиями для здоровья пожилых людей [42]. Большинство из них представляют собой либо инструменты для определения фенотипа «хрупкости», где преобладают показатели двигательной активности, приводящие к общей оценке, либо инструменты определения индекса «хрупкости», где оцениваются сопутствующие заболевания, социальные факторы, показатели функционального и когнитивного состояния [277]. Многие из этих инструментов определения ССА используются для выявления людей с высоким риском неблагоприятных исходов, но в меньшей степени пригодны для клинической практики с целью контроля за эффективностью лечения или состоянием пациента [17]. Поскольку короткие и

простые инструменты скрининга наиболее применимы в клинической практике, было разработано и утверждено несколько инструментов для быстрого скрининга [13, 42, 186, 228, 271]. В нашей стране был создан и валидирован опросник «Возраст не помеха» для выявления признаков, указывающих на возможное наличие ССА. Рекомендуется проводить скрининг ССА с использованием опросника «Возраст не помеха» у пациентов 60 лет и старше, обратившихся за медицинской помощью в учреждения амбулаторного или стационарного типа, с целью выявления ГС и определения тактики их ведения [5] (таблица 1).

Таблица 1 – Опросник «Возраст не помеха»

№	Вопрос	Ответы	
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?	Да	Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да	Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	Да	Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	Да	Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да	Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	Да	Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 метров или подъем на один лестничный пролет)	Да	Нет

Интерпретация результатов по опроснику «Возраст не помеха» проводится следующим образом: 5 и более баллов – наблюдается высокая вероятность старческой астении, 4–3 балла – рекомендовано выполнение краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) с целью уточнения гериатрического статуса, 2–1 балла – необходимо проводить коррекцию ГС с целью профилактики развития ССА. Инструменты оценки ССА различны, и некоторые шкалы основаны лишь на интервьюировании без объективной оценки физической работоспособности. Краткая батарея тестов физического функционирования объективно оценивает физическую функцию по трем тестам:

скорость ходьбы на 4 метра, определение равновесия и подъемы со стула. Каждый тест оценивается от 0 до 4 баллов с общей максимальной суммой баллов, равной 12. Проведение КБТФФ может быть затруднено в острых ситуациях, требующих быстрого принятия решения [227].

Синдром старческой астении – это симптомокомплекс, требующий комплексного подхода к его определению, которое возможно провести с применением комплексной гериатрической оценки (КГО). Выполнение КГО необходимо для понимания причин возникновения тех или иных дефицитов, разработки индивидуального плана вмешательств (потенциально охватывающих физические аспекты, функциональный статус, психическое здоровье и социальные факторы). Комплексная гериатрическая оценка считается основным инструментом для определения ССА и включает целостную, многомерную и междисциплинарную оценку состояния человека, она требует много времени и не является частью повседневного ухода за пожилыми людьми.

Связь между ССА и ССЗ является двунаправленной, поскольку «хрупкость» сопряжена с повышенным риском ССЗ и смертностью от них [273], а ССЗ связаны с трехкратным увеличением ССА [16]. Данные исследования Cardiovascular Health Study (CHS) показали, что субклинические показатели ССЗ могут быть предикторами ССА даже после поправки на факторы риска ССЗ [45]. Ускоренное сердечно-сосудистое старение [146] может быть одним из объяснений предполагаемой взаимосвязи между ССА и ССЗ, также определенную роль может играть наличие общих биологических изменений, такие как воспаление [126]. Мета-анализ 18-ти исследований оценил распространенность и частоту ССЗ в соответствии с сопутствующим наличием «хрупкости» [273]. Было обнаружено, что ССА и преастения связаны с большей вероятностью ССЗ (отношение шансов (ОШ) 2,85 (95 %-ный доверительный интервал (ДИ) [2,29–3,53]) и 1,63 (95 %-ный ДИ [1,39; 1,91])). Синдром старческой астении, который был обнаружен у 17,9 % пациентов, был связан с повышенным риском ИБС, сердечной недостаточности и риском сердечно-сосудистой смертности, тогда как преастения – с риском сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой

смертности. Было показано, что низкий уровень физической активности ( $p = 0,03$ ), утомляемость ( $p = 0,01$ ) и низкая скорость ходьбы ( $p = 0,03$ ), значимо связаны с возникновением ССЗ. Продемонстрирована независимая связь между предрасположенностью к ССЗ и развитием ССЗ, при этом низкая скорость ходьбы является лучшим предиктором. Риск был выше у тех, кто соответствовал двум критериям ССА (ОШ 1,79; 95 %-ный ДИ [1,27; 2,52]), а не одному (ОШ 1,25; 95 %-ный ДИ [1,05; 1,64]) [248].

Помимо определения ССА, знание физиологических процессов, ведущих к развитию этого синдрома, и более подробное понимание факторов риска прогрессирования важно для целенаправленных профилактических действий. Компоненты вмешательств при ССА могут включать физические упражнения, сбалансированное питание, изменение образа жизни, когнитивные тренировки, применение лекарственных препаратов, социальную помощь и специальные методы лечения в зависимости от выявленных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Многие из рекомендаций, используемых для лечения ССА, также применимы и для снижения частоты возникновения ССЗ [97, 143]. Выявление ССА клинически важно у пожилых людей, так как это дает возможность провести соответствующие мероприятия, которые могут отсрочить возникновение ССЗ [79]. Наличие ССА предрасполагает к развитию негативных событий, связанных со здоровьем. Введение нового понятия ССА («хрупкость») способствует внедрению новых методов и способов ведения пациентов пожилого и старческого возраста, тем самым модернизируя подходы в медицинской практике. После верификации ССА с большей вероятностью прогрессируют и другие гериатрические синдромы, включая снижение функциональной активности, мальнутрицию, падения, ортостатическую гипотензию, когнитивные нарушения [294].

Преастения – это промежуточное состояние между ССА и устойчивым состоянием, при котором присутствуют один или два критерия фенотипа ССА, оно указывает на подгруппу с высоким риском прогрессирования до ССА. Как и ССА, преастения также связана с неблагоприятными последствиями для здоровья.

Распространенность преастении составляет приблизительно около 50 % среди людей 60 лет и старше [255]. Результаты метаанализа, основанного на шести проспективных когортных исследованиях, свидетельствуют о повышенном риске возникновения ССЗ в преастении по сравнению с пациентами без ГС [272]. Другое лонгитюдное исследование также показало, что пациенты с преастенией (средний возраст 65,9 лет) с большей вероятностью будут иметь новые случаи депрессивных состояний (ОШ 1,86; 95 %-ный ДИ [1,08; 3,20]) [67]. Несмотря на неоднородные критерии для процесса перехода от одного состояния (преастении) к более уязвимому (ССА), 80 % этих состояний связаны с потерей веса [135]. Это открытие повышает вероятность того, что снижение выработки энергии или повышенное ее использование (в условиях истощения) может быть связано с пороговым переходом на пути к ССА. В связи с этим раннее обнаружение субклинических изменений или дефицита на клеточном и (или) физиологическом уровне будет ключом к предотвращению или отсрочке развития ССА.

Гериатрический синдром – многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома, ГС не является проявлением патологии одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах. Возникновение одного ГС повышает риск развития других ГС [7]. Оценка функционального статуса предоставляет важную информацию о состоянии здоровья пожилых людей. Сохранение функциональной независимости с возрастом важна как для каждого человека в отдельности, так и для общества в целом. Функциональные ограничения являются предвестником инвалидности. Известно, что вероятность возникновения инвалидности в будущем можно определить с помощью показателей функциональной активности [12, 80]. Такой показатель функциональной активности, как скорость ходьбы, может быть использован в клинической практике у пожилых людей и позволяет

прогнозировать снижение инструментальной активности, трудности с передвижением, а также инвалидность и смертность [211]. Для поддержания физической активности лицам пожилого и старческого возраста рекомендуется проведение регулярных физических тренировок. Во многих исследованиях изучалась взаимосвязь регулярных аэробных физических нагрузок с жесткостью артериальной стенки [105, 122]. В исследовании Нишиваки и соавторов (Nishiwaki et al., 2018) было продемонстрировано снижение СЛСИ у женщин (возраст  $76 \pm 1$  год) с  $9,2 \pm 0,2$  до  $9,0 \pm 0,2$  ед. ( $p < 0,05$ ) после восьми недель регулярных физических нагрузок. Показатель СЛСИ достоверно обратно коррелировал с увеличением количества шагов ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ) [195].

Старение сопровождается постепенным, но прогрессивным изменением во всех биологических системах, и это влияет на физические, когнитивные, психологические и социальные способности. В частности, процесс старения сопровождается изменениями физической активности, снижением мышечной массы и силы, ведущими к развитию саркопении [53]. Саркопения – это возраст-ассоциированный синдром, характеризующийся снижением мышечной массы и силы, а также трудностями при выполнении повседневной жизнедеятельности [43]. Данных о взаимосвязи между ССА и саркопенией недостаточно в литературе. Это два взаимосвязанных ГС, приводящих к снижению активности в повседневной жизни и развитию инвалидности [212]. Раннее выявление ССА может предотвратить или минимизировать развитие саркопении. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) разработала диагностические критерии саркопении, в которые входит снижение мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности. Распространенность саркопении составляет от 1 до 33 % в различных популяциях, причем более высокая распространенность наблюдается в ситуациях, где необходим уход за пожилыми, более сложными категориями пациентов [54]. Даже при самых скромных оценках саркопения диагностируется сегодня более чем у 50 миллионов человек и будет выявлена более чем у 200 миллионов в ближайшие 40 лет [54]. Со временем происходит прогрессирующее снижение количества и

размера мышечных волокон, что приводит к общему снижению мышечной массы примерно на 40 % в возрасте от 25 до 80 лет. Прогрессирование саркопении является сложным и многофакторным процессом, в котором играют определенную роль такие факторы окружающей среды, как гиподинамия, дефицит питательных веществ и окислительный стресс [230]. Возрастное снижение кровотока приводит к уменьшению доставки инсулина и аминокислот в мышцы, что играет существенную роль в определении состояния мышц. Еще один механизм, который способствует снижению мышечной массы, – это хроническое воспаление. Такие медиаторы воспаления, как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок напрямую влияют на катаболизм мышц, а также способствуют ремоделированию сосудистой стенки. В исследованиях с участием здоровых испытуемых была выявлена обратная корреляция саркопении с жесткостью артериальной стенки ( $r = -0,15$ ; 95 %-ный ДИ  $[-0,24; -0,07]$ ;  $p = 0,0006$ ,  $n = 3577$ ) [229]. По мере старения населения становится все более важным интегрировать определение саркопении и ССА как двух значимых показателей у пожилых пациентов, чтобы проводить корректировку лечения и оказывать качественную помощь [74]. Текущие критерии требуют измерения скорости ходьбы для выявления саркопении [275]. Как масса скелетных мышц, так и мышечная сила являются важными детерминантами скорости ходьбы у пациентов с ССЗ, и было показано, что более высокие значения обоих показателей обладают протективным действием при ССЗ [124]. Кроме того, мышечная масса и сила в значительной степени коррелируют с циркулирующими воспалительными маркерами у пациентов с хроническими заболеваниями. Результаты исследования показали, что скорость ходьбы была самой низкой у пожилых пациентов, а медленная походка чаще наблюдалась у женщин с сердечной недостаточностью в анамнезе и нарушением нутритивного статуса [123]. Другой возможный механизм включает ассоциацию скорости ходьбы и способности выполнять физические нагрузки. Физическая нагрузка – один из самых надежных предикторов смертности у здоровых людей и у пациентов с ССЗ [52]. Результаты исследования показали, что скорость ходьбы имеет сильную положительную корреляцию с тестом с

шестиминутной ходьбой ( $r = 0,80$ ). Сила четырехглавой мышцы является надежным маркером способности выполнять физические нагрузки и смертности у пациентов с ИБС [125]. Эти данные указывают на то, что саркопения является критическим фактором, определяющим способность к выполнению физических нагрузок и прогноз у пожилых пациентов с ССЗ.

Сложный биологический процесс старения сопровождается множеством социально-экономических факторов, которые также влияют и на статус питания. Мальнутриция – это дисбаланс между потреблением энергии организмом и потребностями в ней. Она встречается примерно у 30–70 % госпитализированных пожилых людей и имеет тяжелые последствия. Систематический скрининг и раннее ее лечение являются неотъемлемой частью гериатрической помощи. Распространенность мальнутриции увеличивается по мере возрастания «хрупкости» и физической зависимости [261]. Оптимальное питание важно не только для профилактики различных заболеваний [200], но и для сохранения независимости, что улучшает качество жизни пожилых людей и, в конечном итоге, способствует здоровому старению [104]. Важность питания как способ отсрочить развитие «хрупкости» у пожилых людей – хорошо известное явление [131]. Для оценки недостаточности питания в медицине измеряют ИМТ, вес, определенные биохимические маркеры, а также применяют различные инструменты скрининга питания [98]. В многоцентровом исследовании, изучавшем связь между потреблением белков или аминокислот и развитием ССА, Кобаяши и коллеги (Kobayashi et al., 2013) [137] показали, что более высокое потребление общего белка связано с более низкой распространенностью ССА среди пожилых японских женщин, независимо от источника белка (животные источники: рыба и моллюски, мясо, яйца и молочные продукты; растительные источники: злаки, бобовые, картофель) или аминокислоты (лейцин, изолейцин, валин, метионин, цистеин, аминокислоты с разветвленной цепью, аминокислоты серы и незаменимые аминокислоты). Связь с общим потреблением белка была сильнее, чем с любыми отдельными аминокислотами.

Исследований по определению взаимосвязи между жесткостью артериальной стенки и недостаточностью питания мало. Однако, Оти и соавторы (Ochi et al., 2010) предположили, что возрастное снижение мышечной массы и жесткость артериальной стенки имеют общие патофизиологические процессы. Фактически авторы подтвердили прямую связь жесткости артериальной стенки с развитием саркопении у мужчин [197]. Теоретически изменения жесткости артериальной стенки могут опосредовать связь между составом тела и сердечно-сосудистым риском [69]. Однако неясно, как жесткость артерий и потеря мышечной массы связаны друг с другом. Можно предположить, что снижение кровотока в конечностях, связанное с возрастом, может иметь прогностическую роль в снижении мышечной массы [103].

Синдром старческой астении тесно взаимосвязан с когнитивными нарушениями, что увеличивает риск неблагоприятных клинических исходов. Когнитивные нарушения – распространенная проблема у пожилых людей [224], которая также усиливается с возрастом [267]. Частота встречаемости варьируется от 3 до 42 % в популяционных исследованиях [267] и от 6 до 85 % в клинической практике [215]. Существует большое социальное бремя, связанное с когнитивными нарушениями, включая нагрузку на лиц, осуществляющих уход, и членов семьи, проживающих с человеком с когнитивным дефицитом. Понимание эпидемиологии когнитивных нарушений становится очень важным, поскольку это может предотвратить или отсрочить снижение когнитивных функций и развитие деменции. Находится все больше доказательств того, что ССЗ и их факторы риска способствуют развитию когнитивных нарушений и деменции [297]. Отмечается усиление интереса к оценке предикторов сердечно-сосудистого риска, включая жесткость артериальной стенки и АГ как предикторов когнитивных нарушений и деменции [299]. Долгое время считалось, что сердечно-сосудистые факторы риска играют первостепенную роль в сосудистом патогенезе снижения когнитивных функций, и исследования демонстрируют, что несколько факторов риска ССЗ, такие как АГ, СД и увеличение массы левого желудочка, связаны со снижением когнитивных функций [88]. Структурные и клеточные изменения в стенках

сосудов являются патофизиологическими процессами, которые также связаны со снижением когнитивных функций [32], но они остаются менее изученными факторами риска когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Жесткость артериальной стенки связана со структурными изменениями в головном мозге, в первую очередь с гиперинтенсивностью белого вещества, церебральным лакунарным инфарктом и кортикальной атрофией головного мозга. Микрососудистые поражения головного мозга и, в частности, гиперинтенсивность белого вещества независимо связаны со снижением когнитивных функций [37]. Высказывалась гипотеза, что повышенные пульсации кровотока через сонные и позвоночные артерии распространяются глубоко в микрососуды головного мозга, что приводит к повреждению сосудов и последующим микрокровоизлияниям, и тромботическим обструкциям [106]. Несмотря на понимание патофизиологических механизмов, посредством которых жесткость артерий может влиять на когнитивное старение, эпидемиологические данные, предполагающие ее роль в снижении когнитивных функций и деменции, остаются относительно неизученными. Диагностика когнитивных нарушений основана на субъективных жалобах на снижение памяти, а также на объективном снижении памяти, выявленном при нейропсихологическом тестировании. Общение с членами семьи и близкими людьми может увеличить шанс получить информацию об изменениях памяти, личности и поведения пациента. Снижение когнитивных функций и деменция – основная причина инвалидности и смертности среди пожилых людей [296]. Большинство исследований, которые изучали взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки и когнитивными функциями, определенную с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС, MMSE), показали, что увеличение жесткости артериальной стенки связана с худшими показателями теста [78, 181, 219, 266, 281, 298].

Взаимосвязи между ССА и ОГ, часто встречающимися среди пожилых людей ГС, особенно в группе пациентов с АГ, остаются неясными. Ортостатическая гипотензия связана со снижением физического функционирования, часто имеет бессимптомное течение, может сопровождаться

обмороками и травмами, существенно снижая качество жизни пациента. У лиц в возрасте до 65 лет встречаемость ОГ составляет от 5 до 20 % у людей, у людей старше 65 лет – от 9 до 30 % [205]. Ортостатическая гипотензия определяется как устойчивое снижение САД на 20 мм рт. ст. и более и (или) ДАД на 10 мм рт. ст. в течение трех минут после перехода из положения лежа в положение стоя [76].

У пожилых людей происходят структурные изменения, способствующие развитию ОГ, что отрицательно влияет на физическое функционирование (способность поддерживать баланс, скорость ходьбы, переносимость физической нагрузки и повседневную активность). Это связано с различными механизмами: острое снижение перфузии мозга и оксигенации в течение нескольких минут после изменения положения тела [169]; хроническая ишемия головного мозга (микрокровоизлияния и поражения белого вещества головного мозга) [22]; нарушение кровоснабжения мышц, приводящее к снижению мышечной выносливости [110]; повышенная жесткость артериальной стенки и снижение диастолического наполнения желудочков; склонность к обезвоживанию; снижение чувствительности барорефлекса [93, 138]. Кардиовагальный барорефлекс – это основной механизм, с помощью которого вегетативная нервная система регулирует изменения АД. С возрастом происходит снижение чувствительности барорефлекторного ответа, что способствует развитию ортостатических реакций. Поскольку для инициирования нервного возбуждения требуется деформация барорецепторов, а не прямое внутрисосудистое давление во время резких изменений АД, жесткость артерий может быть связана со снижением барорефлекторного ответа. Несколько исследований продемонстрировали, что увеличение жесткости артериальной стенки отвечает за изменения постурального АД [46, 176]. Исследования, доказывающие взаимосвязь между ОГ и жесткостью артериальной стенки в группе пациентов с ССА, отсутствуют. Активное выявление ОГ необходимо для оценки риска падения, особенно у пожилых людей. Снижение клинических проявлений ОГ может улучшить физическое функционирование и, как следствие, качество жизни пожилого пациента.

Наличие ГС и в особенности ССА подвергает пациентов пожилого и старческого возраста повышенному риску неблагоприятных исходов, включая падения, повторные госпитализации и смертность. Все пожилые люди подвержены риску развития ССА. Разработка и внедрение клинических критериев ССА помогают диагностировать ГС в клинической практике, а также оценивать динамику состояния. Однако эти диагностические инструменты не связаны строго с биологическими изменениями в организме. Все шире признается, что оценка ССА несет в себе ценную прогностическую информацию, которая поможет принять совместное решение у пациентов с ССЗ. Однако применение различных методик диагностики ССА остается проблемой, и нет единого мнения о том, какой инструмент лучше всего использовать в повседневной клинической практике. Однако внедрение многомерных или сложных инструментов оценки, хотя и точных у пациентов с ССЗ, может быть проблематичным в ситуациях, требующих инструментального подтверждения.

### **1.3 Синдром старческой астении у пациентов с артериальной гипертонией**

Распространенность артериальной гипертонии, особенно систолической АГ, постоянно растет во всем мире. Существуют определенные механизмы, лежащие в основе АГ у пожилых людей, включая гемодинамические изменения, жесткость артериальной стенки, нейрогормональную и вегетативную дисрегуляцию, а также старение почек [166]. Старение приводит к структурным и функциональным изменениям артериальной стенки. Как систолическое АД, так и диастолическое АД увеличиваются с возрастом, однако после 60 лет преобладает жесткость центральной артерии, и, как следствие, САД продолжает расти [216]. Это приводит к изолированной систолической АГ и повышенному пульсовому давлению. Последнее увеличивается с возрастом независимо от среднего АД или каких-либо других определяющих факторов. Хроническое повышение АД представляет собой главный фактор риска не только ССЗ и смертности, но также когнитивного снижения и потери автономии в более позднем возрасте. В то время

как старение необратимо, АГ можно успешно лечить. Успешное ее лечение снижает риск неблагоприятных исходов среди более молодых групп пациентов [47]. Однако для популяции пациентов старческого возраста и долгожителей результаты противоречивые [29]. Клинические данные, полученные у пожилых людей с небольшим количеством сопутствующих заболеваний и сохраненной автономией, подтверждают положительные эффекты снижения АД даже в возрасте старше 80 лет. Однако обсервационные исследования у ослабленных пожилых людей, получавших лечение по поводу АГ, показали более высокие показатели заболеваемости и смертности по сравнению с пациентами с более низким уровнем АД [31]. Ясно, что в этой популяции пациентов универсальная терапевтическая стратегия не может быть применена из-за функциональной неоднородности. В настоящее время предлагается учитывать функциональный статус пожилых людей. Для пациентов с сохраненным функциональным статусом следует применять стратегии, предлагаемые для лиц более молодого возраста. Для профиля пациентов со сниженным функциональным статусом необходима более подробная гериатрическая оценка для определения баланса «польза – риск». Наконец, в случае потери автономности и выраженного снижения профиля повседневной и инструментальной функциональности терапевтические стратегии должны быть тщательно пересмотрены, включая отмену ранее назначенной терапии, если это будет сочтено целесообразным. В ближайшем будущем необходимы контролируемые клинические исследования для пациентов с тяжелой и очень тяжелой старческой астенией (то есть тех, кто систематически исключается из клинических испытаний), чтобы получить более убедительные доказательства преимуществ различных терапевтических стратегий.

Синдром старческой астении и АГ часто сосуществуют и становятся все более распространенными среди стареющего населения. В исследовании Апрахамиана и коллег (Arahamian et al, 2018) АГ встречалась чаще у людей с сопутствующим ССА – 83 % против 57,1 % тех, у кого не диагностировали ССА, что было независимо связано с «хрупкостью» [23]. Однако патофизиологические механизмы взаимосвязи между ними сложны и до конца не изучены. Они могут

иметь общие факторы риска, такие как возраст и малоподвижный образ жизни, что может привести к риску как ССА, так и АГ [259]. Несмотря на растущий интерес к этой проблеме, имеется мало данных о роли АГ у «хрупких» пациентов [174].

До четверти ослабленных пожилых пациентов не имеют сопутствующих заболеваний или инвалидности, однако ССА является основной причиной смерти. Знание и лучший контроль факторов риска ССА могут повлиять на прогноз. Артериальная гипертензия широко распространена среди пожилых людей и является одним из обратимых факторов риска ССЗ, связанных с высокой сопутствующей патологией и смертностью [127]. Национальное исследование здоровья и питания (NHANES) показало, что 67 % взрослых старше 60 лет страдают АГ в США [207]. С возрастом процент пациентов с АГ увеличивается, особенно с изолированной систолической АГ [26]. Артериальная гипертензия также часто связана с СД, дислипидемией и ожирением, повышая сердечно-сосудистый риск и отрицательные исходы, такие как мозговой инсульт, инфаркт миокарда и почечная недостаточность [152]. Лечение АГ снижает риск инсульта, сердечно-сосудистых событий и общую смертность даже среди пожилых людей, согласно результатам исследования HYVET [29]. Кроме того, целевое САД < 120 мм рт. ст. приводило к снижению частоты серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти от любой причины в исследовании SPRINT [289]. Однако данные NHANES за период с 2005 по 2008 год показали, что только 50,1 % пациентов с АГ контролировали АД [114]. Имеет ли лечение потенциальную пользу для уязвимых пожилых пациентов, таких как пациенты с ССА? Оно должно быть сбалансировано с учетом рисков, присущих медикаментозному лечению, таких как ОГ, падения и полипрагмазия. Проспективное когортное исследование продемонстрировало, что ССА является независимой причиной смерти пожилых людей в течение 10 лет [81]. Исходы, связанные с ССА, включают функциональные и когнитивные нарушения, госпитализацию и смерть [50].

Лишь в нескольких исследованиях изучалась потенциальная связь между ССА и АГ, и только два непосредственно касались этой проблемы [44, 48, 139, 158, 280]. Похоже, что есть взаимосвязь ССА с АГ, но доказательств все еще недостаточно. Приведенные данные показывают, что исследования пациентов с АГ и ССА открыты для обсуждения и нуждаются в представлении с поиском дополнительных критериев ССА. В будущих исследованиях следует изучить возможные причинно-следственные связи и результаты сопутствующего наличия АГ и ССА.

#### **1.4 Методы оценки жесткости артериальной стенки**

Старение сердечно-сосудистой системы можно оценить с помощью анализа артериальной жесткости. Для этой цели применяется несколько инвазивных и неинвазивных методов. Наиболее широко используемые и проверенные методы включают оценку скорости распространения пульсовой волны [270].

Измерение СПВ считается золотым стандартом для оценки жесткости артериальной стенки. Другие методы, такие как измерение центрального АД и индекс аугментации (AI), находятся под влиянием патофизиологических состояний, принимаемых лекарственных препаратов, частоты сердечных сокращений, что делает их менее надежными [265].

Скорость пульсовой волны используется в качестве неинвазивного индекса жесткости артериальной стенки для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [181]. Для получения точной пульсовой волны с использованием кбСПВ требуются сложные методики [149]. На кбСПВ также влияет АД [132]. Сердечно-бедренная СПВ (сбСПВ, hfPWV) является альтернативной мерой жесткости артериальной стенки, и ее индекс корректируется с учетом АД [102]. Этот метод основан на коррекции АД с использованием фиксированного ДАД 80 мм рт. ст. для уменьшения влияния АД [102]. Сердечно-бедренная СПВ выражается следующим уравнением:

$$hfPWV = (L \times 1,3) / (t + tc),$$

где  $L$  – расстояние от второго межреберья до места бедренной пульсации,  $t$  – временной интервал между прохождением пульсовой волны от сонной до бедренной артерии,  $t_c$  – интервал между вторым тоном сердца (S2) и пульсовой волны на сонной артерии, а константа  $1,3$  – это значение анатомической коррекции, данное Наем (Nye, 1964) [196].

В начале 2000-х годов был разработан новый индекс жесткости артериальной стенки, СЛСИ (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI), полученный путем объединения двух показателей [251]: параметра жесткости  $\beta$  [129] и формулы Брамвелла–Хилла [38]:

$$CAVI = a [(2 \rho / \Delta P) \times \ln (P_s / P_d) \times PWV^2] + b,$$

где  $P_s$  – систолическое артериальное давление,  $P_d$  – диастолическое артериальное давление,  $PWV$  – скорость пульсовой волны от аорты до бедренной артерии в области голеностопного сустава,  $\Delta P = P_s - P_d$ ,  $\rho$  – плотность крови 1,05 г/мл,  $a$  и  $b$  – константы для преобразования значения СЛСИ в значение, полученное методом Хасегавы [101].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс отражает общую жесткость аорты, бедренной артерии и большеберцовой артерии. Теоретически СЛСИ не зависит от АД и отражает параметр жесткости  $\beta$ , основанный на этом принципе. Независимость СЛСИ от АД была подтверждена не только теоретически, но и экспериментально: при введении селективного  $\beta_1$ -блокатора (метопролола) происходило снижение АД за счет уменьшения сократимости сердечной мышцы и сердечного выброса, при этом не отмечалось влияния на сократительную способность сосудистой стенки, снижение наблюдалось в течение шести часов САД и ДАД. За это время СЛСИ не изменялся, так как метопролол не оказывал влияние на сократительную способность ГМК, а СПВ снижалась [253] за счет снижения АД [196]. Это исследование показало, что на СЛСИ не влияло АД во время измерения. Следовательно, СЛСИ можно использовать для измерения истинной жесткости артериальной стенки, игнорируя изменение АД во время измерения.

Коэффициенты вариации СЛСИ относительно невелики. Что касается повторяемости измерений, Ли и соавторы (Li et al., 2014) [162] отметили разницу в 3,2 % между двумя измерениями в исследовании с участием 70 человек. Шираи и коллеги (Shirai et al., 2006) [251] оценили воспроизводимость результатов в разное время и сообщили о вариабельности 3,8 % в исследовании с участием 22 пациентов, Кумагаи и соавторы (Kumagai et al., 2009) [145] – о вариабельности 2,8 % в исследовании с участием 25 пациентов, Ли и соавторы (Li et al., 2014) [163] – о вариабельности 2,9 % в исследовании с участием 7 пациентов, а Лим и коллеги (Lim et al., 2015) [165] – о вариабельности 3,4 % в исследовании с участием 50 пациентов.

Такаки и коллеги (Takaki et al., 2007) [262] изучали взаимосвязь между СЛСИ и параметром жесткости  $\beta$ . Они показали, что СЛСИ коррелировал с параметром жесткости  $\beta$  в нисходящем отделе аорты ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ) с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Хоринака и соавторы (Horinaka et al., 2014) [109] показали, что СЛСИ коррелировал с параметром жесткости  $\beta$  в восходящем и нисходящем отделах аорты, рассчитанным с помощью многодетекторной компьютерной томографии с ЭКГ-синхронизацией. Шиллачи и коллеги (Schillaci et al., 2015) [245] сообщили о значительной связи между СЛСИ и кбСПВ. Эти данные подтверждают потенциальную роль СЛСИ как части комплексного подхода к оценке жесткости артериальной стенки. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс рассчитывается автоматически с использованием системы сосудистого скрининга VaSera VS-Series (Fukuda Denshi, Tokyo, Japan). В устройстве VaSera используется метод амплитудно-адаптивного тангенса для определения пульсовой волны.

Для измерения СЛСИ требуется размещение электродов ЭКГ на обоих запястьях и микрофона для фонокардиографии во втором межреберье на груди, а также четыре манжеты для измерения АД, обернутые вокруг четырех конечностей. Таким образом, пульсовые волны на плече и щиколотке, а также АД могут быть измерены с помощью плетизмографии. Это устраняет трудности, связанные с участками измерения (например, прикрепление бедренной кости при

кбСПВ и локальная оценка параметра жесткости  $\beta$ ), и обеспечивает определение общей жесткости артерии от уровня сердца до лодыжки.

Аппараты, реализующие этот метод, позволяют получить дополнительный параметр – лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) [2]. Лодыжечно-плечевой индекс отражает соотношение САД на лодыжечном уровне и на уровне плеча. Лодыжечно-плечевой индекс используется в клинической практике как неинвазивный метод определения наличия и тяжести заболевания периферических артерий. Диагностическим критерием атеросклероза артерий нижних конечностей считают снижение ЛПИ  $< 0,9$  [2]. В исследовании Лилли и соавторов (Lilly et al., 2014) было отмечено, что ЛПИ отражает жесткость артерий, расположенных ниже паховой связки, и не учитывает изменения в артериях других областей [164].

Основные преимущества СЛСИ по сравнению с другими методами измерения жесткости артериальной стенки заключаются в следующем: 1) независимость АД от эластичности артерий; 2) включение восходящего отдела аорты в область измерения и 3) относительная простота и низкая стоимость. Что касается первого преимущества, мы можем оценить свойства артерий каждого пациента, разделив их на измерение АД и жесткости артериальной стенки. Это позволяет проводить подробный мониторинг жесткости артериальной стенки (АСАVI) и АД ( $\Delta BP$ ) у каждого пациента в повседневной практике. Второе преимущество означает, что этот показатель артериальной функции может иметь более тесную связь с сердечной функцией.

Для определения референсных значений СЛСИ в Японии было проведено крупномасштабное исследование на здоровых людях, не страдающих ССЗ [190]. У мужчин СЛСИ линейно увеличивался с возрастом от 20 до 70 лет, а также был выше, чем у женщин, почти для всех возрастных групп, но мужчины и женщины показали одинаковую скорость увеличения СЛСИ примерно на 0,5 в год. Поскольку СЛСИ является производным от сбСПВ, используется клинический порог 9,0 единиц. Жесткость сосудов эластического типа, соответствующая этой

величине, является тем пределом, после которого существенно нарушается демпфирующая функция магистральных сосудов.

Применение прибора VaSera в различных возрастных группах российской популяции позволило определить пороговые значения СЛСИ. Показатель СЛСИ зависит от возраста человека, средняя величина его увеличивается с 6,7 ед. в возрасте до 20 лет до 9,8 ед. в возрасте старше 70 лет (таблица 2). Коэффициент корреляции СЛСИ с возрастом у нормотоников ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ) достаточно высокий [4].

Таблица 2 – Показатели СЛСИ в зависимости от возраста по данным исследований в российской популяции ( $M \pm SD$ )

Возраст / Показатель	$\leq 20$ лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	61–70 лет	$> 70$ лет
СЛСИ, ед.	$6,7 \pm 0,76$	$7,2 \pm 0,61$	$7,4 \pm 0,63$	$7,55 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,67$	$8,5 \pm 0,64$	$9,8 \pm 1,51$

В одномоментном поперечном исследовании случайной выборки ( $n = 200$ ) людей в возрасте старше 60 лет, проведенном в Башкортостане и Санкт-Петербурге, выявили средние расчетные значения СЛСИ: в возрасте от 60 до 70 лет –  $9,41 \pm 1,24$  единиц, в возрасте от 70 до 75 лет –  $9,29 \pm 1,23$  единиц. Средняя скорость увеличения СЛСИ у женщин выше и имеет пик роста в возрасте 71–75 лет. Скорость роста СЛСИ у мужчин после 60 лет носит более линейный характер [8].

В последние годы СЛСИ изучается многими исследователями по всему миру, и ожидается, что он станет прогностическим фактором атеросклеротических заболеваний [252]. Определение жесткости артериальной стенки может привести к дальнейшему пониманию роли различных механизмов, влияющих на старение сосудов.

## 1.5 Клиническое значение изменений артериальной стенки

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и заболеваемости во всем мире [75]. Мероприятия, направленные на профилактику ССЗ, являются приоритетом общественного здравоохранения [231]. Таким образом, в последние десятилетия были предприняты большие усилия в поиске неинвазивных биомаркеров, способных идентифицировать и подтверждать риск развития ССЗ на бессимптомной, субклинической стадии [64]. Все больше свидетельств указывает на роль жесткости артериальной стенки в качестве биомаркера старения сосудов, способного представлять комплексный маркер факторов риска на сердечно-сосудистую систему с течением времени [151]. Однако ряд вопросов в этой области до сих пор остаются открытыми. Так, недостаточно данных в понимании первичных возрастных триггеров патофизиологических процессов, которые вносят огромный вклад в развитие осложнений у лиц пожилого и старческого возраста. Таким образом, функциональные и структурные изменения представляют собой независимые предикторы будущих ССЗ. Изменения в сосудистой системе могут дать потенциальное объяснение возрастному увеличению риска ССЗ, особенно с учетом того, что традиционные факторы риска не могут полностью объяснить влияние возраста на будущие ССЗ. Учитывая прогностическую способность показателей жесткости артериальной стенки, непосредственная оценка функции и структуры артериальной стенки может помочь различать биологический и хронологический возраст артерий у человека *in vivo*. Раннее обнаружение ремоделирования сосудов – ключ к профилактике и прогнозированию ССЗ.

В опубликованных зарубежных работах по изучению прогностической роли жесткости артериальной стенки, измеренной с помощью СЛСИ, представлены немногочисленные данные. В исследовании Сато-Асахары и коллег (Sato-Asahara et al., 2015) было продемонстрировано, что в группе пациентов (средний возраст 51,5 лет) с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> СЛСИ  $\geq 7,8$  единиц был значимым фактором риска для частоты сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, нарушения

мозгового кровообращения, облитерирующего атеросклероза) в многофакторном анализе Кокса с поправкой на возраст и пол (OR = 1,44; 95 %-ный ДИ [1,02; 2,02],  $p = 0,037$ ). ROC-кривая, зависящая от времени, для начала события за пятилетний период показала, что оптимальное значение СЛСИ с чувствительностью и специфичностью 71,0 % и 56,2 % соответственно составило 7,825 единиц [243]. Результаты этого исследования показывают, что СЛСИ независимо коррелирует с сердечно-сосудистыми событиями, тем самым подтверждая, что жесткость артериальной стенки, измеренная с его помощью, может всесторонне отражать степень артериосклеротических изменений, прогнозируя риск развития сердечно-сосудистых событий. В исследовании Киригая и соавторов (Kirigaya J. et al., 2020) изучалось влияние жесткости артериальной стенки, оцененной с помощью СЛСИ, на отдаленные последствия после острого коронарного синдрома. Исследование охватывало 387 пациентов (средний возраст  $64 \pm 11$  лет) с острым коронарным синдромом. Пациенты были разделены на две группы: группа пациентов с СЛСИ  $< 8,35$  единиц и группа пациентов с СЛСИ  $\geq 8,35$  единиц. Первичной конечной точкой были смерть от ССЗ, рецидив острого коронарного синдрома, сердечная недостаточность, требующая госпитализации, или мозговой инсульт. Анализ Каплана-Майера продемонстрировал значительно более высокую вероятность основных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с высоким СЛСИ, чем в группе с низким СЛСИ (средний период наблюдения составил 62 месяца;  $p < 0,001$ ). Многофакторный анализ показал, что СЛСИ был независимым предиктором основных сердечно-сосудистых событий (OR = 1,496;  $p = 0,02$ ) и смерти от ССЗ (OR = 2,204;  $p = 0,025$ ) [134]. В другом исследовании авторами оценивалась роль СЛСИ в прогнозировании возникновения мозгового инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью. В исследовании приняли участие 557 пациентов, которые были разделены на две группы: группа пациентов с СЛСИ  $\geq 9,64$  единиц ( $n = 111$ ) и группа пациентов с СЛСИ  $< 9,64$  единиц ( $n = 446$ ). Группа пациентов с высоким СЛСИ была старше (73,0 против 65,5 лет,  $p = 0,001$ ), статистически значимо отличалась по распространенности ишемической болезни сердца (47,7 % против 36,1 %,  $p = 0,024$ ) и СД (54,1 % против

37,4 %,  $p = 0,001$ ) по сравнению с пациентами с СЛСИ менее 9,64 единиц. Напротив, группы пациентов были сопоставимы по фракции выброса левого желудочка и распространенности АГ и дислипидемии. Анализ Каплана-Майера показал, что частота возникновения инсультов после выписки была выше в группе пациентов с высоким СЛСИ, чем в группе с низким ( $p = 0,005$ ). В многомерном анализе пропорциональных рисков Кокса было обнаружено, что СЛСИ  $\geq 9,64$  единиц является независимым предиктором возникновения мозгового инсульта с скорректированным ОР = 3,599 по сравнению с группой пациентов с СЛСИ  $< 9,64$  единиц [242]. В исследовании Куботы и коллег (Kubota et al., 2011) проводилась оценка взаимосвязи СЛСИ с прогнозом ССЗ. Выборка включала 400 пациентов (средний возраст 68,7 лет) с АГ, СД или дислипидемией, в том числе госпитализированных пациентов, находившихся в отделении кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, которые были разделены на три группы в зависимости от результатов СЛСИ: пациенты с СЛСИ  $< 9$  единиц, пациенты с СЛСИ от 9 единиц, но менее 10 единиц, и пациенты с СЛСИ  $\geq 10$  единиц. Средний срок наблюдения составил  $27,2 \pm 4,6$  месяца. Обнаружено, что значение СЛСИ  $\geq 10$  единиц являлось значимым предиктором ССЗ и мозгового инсульта по сравнению с СЛСИ  $< 9$  единиц ( $p < 0,05$ ). Многофакторный анализ свидетельствует, что риск ССЗ был значительно выше в группе пациентов с СЛСИ  $\geq 10$  единиц (ОР = 2,2; 95 %-ный ДИ [1,02; 4,95],  $p = 0,04$ ) по сравнению с группой с СЛСИ  $< 9$  единиц [144]. Это исследование показало, что более высокие значения СЛСИ являются предиктором ССЗ в указанной группе пациентов.

Приведенные результаты демонстрируют, что применение СЛСИ улучшает прогнозирование и может представлять собой ценный биомаркер риска ССЗ. Исследований жесткости артериальной стенки с применением СЛСИ у «хрупких» пациентов и о возможной взаимосвязи с развитием и прогрессированием ГС в настоящее время не представлено. Несмотря на имеющиеся доказательства прогностической роли СЛСИ в оценке риска ССЗ, необходимы дальнейшие исследования жесткости артериальной стенки с точки зрения гериатрического статуса пациентов для прогнозирования развития ГС и в частности ССА.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы и дизайн исследования

Исследование проводилось в 2019–2021 гг. на базе Обособленного структурного подразделения – Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России). Проведено одномоментное поперечное исследование. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 25 от 17.06.2019 г.).

Набор пациентов проводился в консультативно-диагностическом отделении РГНКЦ при обращении пациентов за плановой консультативной помощью к врачам гериатрам, кардиологам. В исследование включено 150 пациентов с АГ в возрасте 60 лет и старше. Перед проведением исследования всеми пациентами было подписано информированное согласие. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов (n = 150)

Возраст (годы), M ± SD	75,5 ± 7,0
Женщины / мужчины, n	131/19
Рост (см), M ± SD	157,4 ± 8,0
Вес (кг), M ± SD	69,9 ± 13,6
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M ± SD	28,1 ± 5,2
Масса тела:	
дефицит, n (%)	2 (1)
норма, n (%)	37 (25)
избыточная, n (%)	59 (39)

ожирение, n (%)	52 (35)
Окружность талии (см), M ± SD	93,7 ± 15,8
Абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин), n (%)	111 (74)
Низкий уровень физической активности, n (%)	117 (78)
Курение, n (%)	23 (15)
Длительность АГ (годы), M ± SD	20,3 ± 13,1
САД (мм рт. ст.), M ± SD	144,0 ± 22,6
ДАД (мм рт. ст.), M ± SD	82,9 ± 11,9
ПД (мм рт. ст.), M ± SD	61,1 ± 17,3
Частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд. в мин.), M ± SD	71,3 ± 9,7
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л, M ± SD	5,5 ± 1,2
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л, M ± SD	3,1 ± 1,1
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л, M ± SD	0,96 ± 0,55
Триглицериды, ммоль/л, M ± SD	0,90 ± 0,67
Креатинин, ммоль/л, M ± SD	53,6 ± 20,0
Общий белок, г/л, M ± SD	46,0 ± 5,6
Глюкоза, ммоль/л, M ± SD	3,7 ± 1,8
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, M ± SD	6,0 ± 0,38
ОХС > 5,0 ммоль/л, M ± SD	6,25 ± 0,85
ЛПНП > 3,0 ммоль/л, M ± SD	4,07 ± 0,76
<b>Антигипертензивная терапия</b>	
Ингибиторы АПФ, n (%)	57 (38)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	51 (34)
β-блокаторы, n (%)	57 (38)
Антагонисты кальция, n (%)	42 (28)
Диуретики, n (%)	43 (29)

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 60 лет и старше с АГ 1–3-й степени;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, коронарной реваскуляризации или артериальной реваскуляризации любой другой локализации, аневризма аорты, наличие стенозов и окклюзий артерий нижних конечностей, диагностически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий по данным ультразвуковой диагностики (выполненной до включения в исследование);
- наличие в анамнезе тромбоэмболии легочной артерии, тромбоартериит;
- болезнь Рейно, ангииты;
- наличие постоянной формы фибрилляции предсердий;
- наличие острых или обострение хронических заболеваний на момент проведения исследования;
- тяжелые сенсорные (глухота и слепота), функциональные и когнитивные нарушения, препятствующие проведению КГО.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе осуществлялся скрининг ССА (в соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астения» 2018 г.) по результатам опросника «Возраст не помеха»: 0–2 балла – пациенты включались в группу без ССА (по достижении 50 человек набор пациентов прекращался); 5–7 баллов – в группу с ССА (по достижении 50 человек набор пациентов прекращался); если пациенты набирали 3–4 балла, дополнительно проводилась КБТФФ, по результатам которой пациенты распределялись следующим образом: пациенты с преастенией (8–9 баллов по КБТФФ, по достижении 50 человек набор пациентов прекращался), пациенты с ССА (7 и менее баллов по КБТФФ), пациенты без ССА (10–12 баллов по КБТФФ). Выборки насчитывали по 50 пациентов в каждой группе. При таком

объеме выборок, в том числе при их количественном равенстве, возможно пользоваться более мощным по сравнению с непараметрическими аналогами дисперсионным анализом даже при отклонениях от нормального распределения за счет его робастности [10]. При этом с вероятностью более 80 % будут обнаружены даже эффекты средней величины, при которых различия между группами составят только треть стандартного отклонения.

Краткая батарея тестов физического функционирования включает определение скорости ходьбы на 4 метра, тест на определение равновесия и тест с подъемом со стула.

1. Определение скорости ходьбы на 4 метра. Пациента просили пройти с максимально возможной скоростью расстояние, равное 6 метрам (последние 2 метра использовались для торможения). Скорость ходьбы определялась по следующей формуле: скорость ходьбы = 4 (пройденное расстояние в метрах) / время в секундах, за которое пациент прошел 4 метра [128].

2. Определение равновесия пациента (в положениях «стопы вместе», «полутандемное положение», «тандемное положение») [94].

А. Положение «стопы вместе»: для выполнения теста пациенту необходимо было постоять в течение 10 секунд, поставив стопы вместе. Тест оценивали в 1 балл, если пациент удерживал равновесие в течении 10 секунд, в 0 баллов – при удержании равновесия менее 10 секунд или невозможности удержать равновесие.

Б. «Полутандемное положение»: для выполнения теста пациенту необходимо было на протяжении 10 секунд простоять, выставив одну ногу вперед так, чтобы носок одной стопы был на уровне середины другой стопы и внутренние поверхности двух стоп соприкасались. Тест оценивали в 1 балл, если пациент удерживал равновесие в течении 10 секунд, в 0 баллов – при удержании равновесия менее 10 секунд или невозможности удержать равновесие.

В. «Тандемное положение»: для выполнения теста пациента просили встать так, чтобы пятка одной ноги находилась непосредственно перед носком другой ноги и касалась его, и простоять в таком положении 10 секунд. Тест оценивали в 2 балла, если пациент удерживал равновесие в течении 10 секунд, в 1 балл – при

удержании равновесия от 3 до 9,99 секунд, в 0 баллов – при удержании равновесия менее 3 секунд.

3. Тест подъема со стула без помощи рук [94]. Исследуемого просили скрестить руки на плечах, установить стопы плотно прижатыми к полу и встать со стула без использования рук. Если пациент не мог выполнить однократный подъем со стула без использования рук, тест с 5-кратным подъемом со стула не выполнялся и результат оценивался в 0 баллов. После успешного однократного подъема со стула пациента просили встать и сесть на стул без помощи рук пять раз подряд без остановок как можно быстрее, но при этом так, чтобы это было для него безопасно. Интерпретация результатов: при выполнении теста за  $\leq 11,19$  секунды пациент набирал 4 балла, за 11,2–13,69 секунды – 3 балла, за 13,7–16,69 секунды – 2 балла, за  $> 16,7$  секунды – 1 балл, за  $> 60$  секунд или не мог выполнить тест – 0 баллов.

На втором этапе применялись общеклинические и лабораторные методы исследования, осуществлялась комплексная гериатрическая оценка и оценка жесткости артериальной стенки с определением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (рисунок 1).

## Дизайн исследования

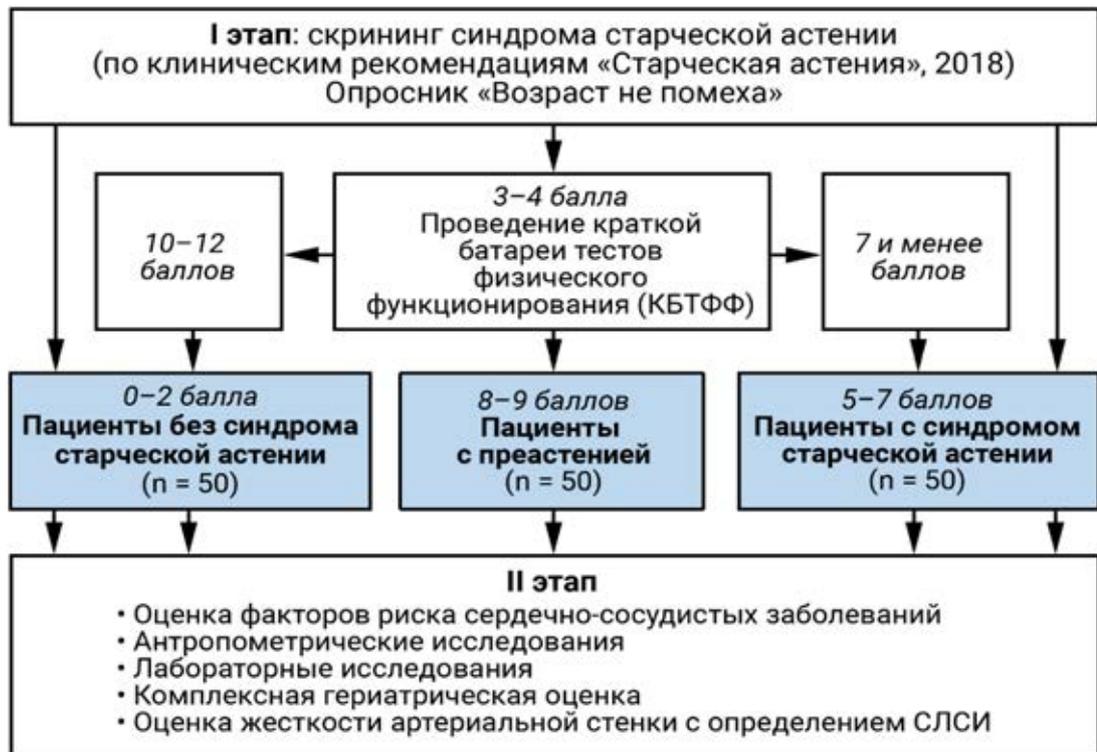


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### 2.2 Общеклинические методы исследования

Всем испытуемым, соответствующим критериям включения, проводились основные методы обследования, которые включали беседу с пациентом, сбор анамнеза, изучение медицинской документации; оценку факторов риска ССЗ (курение, физическая активность, абдоминальное ожирение, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, гипергликемия). Наличие АГ, СД регистрировали по предоставленной медицинской документации с подтвержденным диагнозом и наличием антигипертензивной, сахароснижающей терапии.

Модифицируемые факторы риска ССЗ в ходе обследования оценивали в соответствии с приказом Минздрава РФ от 13.03.2019 г. № 124н: гиперхолестеринемия – уровень общего холестерина (ОХС)  $\geq 5$  ммоль/л; избыточная масса тела – ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение – ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; курение табака – ежедневное выкуривание одной сигареты и более; низкий уровень физической активности – менее 150 минут умеренной или 75 минут

интенсивной аэробной физической нагрузки в неделю (ходьба в среднем или высоком темпе или же эквивалентный по интенсивности другой вариант нагрузки) [72].

Антропометрические показатели, устанавливаемые для целей исследования: рост, вес, индекс массы тела, окружность талии. Вес определяли с помощью медицинских весов «Avery Berkel» Model HL 120 с точностью до 0,1 кг. Рост измеряли с помощью ростомера с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Массу тела считали нормальной при ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>; ее дефицит – при ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии измерялась сантиметровой лентой на уровне пупка без одежды, в положении стоя и с опущенными вдоль туловища руками (с точностью 0,1 см). Абдоминальное ожирение определялось при ОТ, равной или превышающей 80 см у женщин и 94 см у мужчин [136].

Измерение АД проводилось на руке с наибольшим АД у обследуемого автоматическим тонометром Omron M2 Basic NEM-7121-RU в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся трехкратно с интервалом ~2–3 минуты. В анализ включали среднее значение второго и третьего измерения. Согласно клиническим рекомендация «Артериальная гипертензия у взрослых» 2019 года, целевым уровнем АД считали значение < 140/90 мм рт. ст.

### **2.3 Лабораторные методы исследования**

Взятие крови у обследуемых осуществлялось из вены локтевого сгиба утром, после 12 часов голодания. Лабораторные методы выполнялись в клинической лаборатории с определением общего анализа крови на анализаторе Mindray BC-6800 (Китай) с использованием реактивов Mindray, биохимического анализа крови (с определением глюкозы плазмы, креатинина, общего белка, ОХС, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП) на анализаторе HumaStar 600 (Германия) с применением реактивов HumaStar. Пороговые значения биохимических показателей как факторов риска ССЗ [66] представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Пороговые значения биохимических показателей как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Показатели	Пороговое значение
ОХС	$\geq 5,0$ ммоль/л
ЛПНП	$\geq 3,0$ ммоль/л
Нарушение гликемии натощак	5,6–6,9 ммоль/л

#### 2.4 Комплексная гериатрическая оценка

Комплексная гериатрическая оценка включала в себя оценку компонентов из четырех доменов – физическое здоровье, функциональный статус, психическое здоровье и социально-экономический статус.

##### Домен физического здоровья

Состояние питания оценивалось по краткой шкале оценки питания (MNA) [92]. Интерпретация результатов проводилась следующим образом:  $>23,5$  балла – нормальное состояние питания; 17–23,5 балла – риск развития недостаточности питания;  $< 17$  баллов – недостаточность питания.

Ортостатическую пробу проводили в помещении с комфортными условиями при отсутствии внешних шумов и неярком освещении. Первое измерение АД осуществляли после семи минут пребывания пациента в горизонтальном положении. Затем пациента просили принять вертикальное положение, проводили второе измерение на первой минуте в положении стоя и последнее измерение АД после трех минут нахождения пациента в положении стоя. Пробу считали положительной при снижении САД более чем на 20 мм рт. ст., или на 30 мм рт. ст. и более, если оно изначально было 160 мм рт. ст. и выше, или независимо от исходного уровня, если САД снизилось до 90 мм рт. ст. и менее; также проба считалась положительной при снижении ДАД более чем на 10 мм рт. ст. при переходе тела из горизонтального в вертикальное положение [77].

##### Домен функциональной активности

Базовая функциональная активность в повседневной жизни определялась с помощью индекса Бартела [170]. Результаты интерпретировались следующим

образом: 100 баллов – нет зависимости;  $\leq 95$  баллов – есть зависимость в повседневной жизни.

Инструментальная активность в повседневной жизни оценивалась по шкале Лоутона [153]. Снижение инструментальной функциональной активности констатировалось при результате менее 8 баллов.

Мобильность устанавливалась с помощью описанного выше теста ходьбы на 4 метра и теста «Встань и иди». При определении скорости ходьбы на 4 метра снижение скорости ходьбы фиксировалось при результате  $< 0,8$  м/с [208]. Тест «Встань и иди» (Timed Up and Go Test) заключался в том, что пациента просили встать со стула без помощи рук, пройти три метра, вернуться назад и сесть на стул. При ходьбе пациенты могли использовать вспомогательные средства для передвижения. Время, за которое пациент выполнял данный тест, измерялось с помощью секундомера [218]. Неудовлетворительным считался результат более 14 секунд.

Кистевая мышечная сила (сила пожатия) определялась с помощью медицинского кистевого динамометра «ДМЭР-120» с точностью до 0,5 кг, в положении стоя с рукой, согнутой под углом 90 градусов к телу. Проводилось по два измерения на каждой руке и фиксировался лучший результат. Критерии низкой силы пожатия устанавливались в зависимости от пола и ИМТ (таблица 5) [160].

Таблица 5 – Критерии низкой силы пожатия в зависимости от пола и индекса массы тела

Пол	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Сила пожатия, кг
Мужчины	$\leq 24$	$\leq 29$
	24,1–26	$\leq 30$
	26,1–28	$\leq 30$
	$> 28$	$\leq 32$
Женщины	$\leq 23$	$\leq 17$
	23,1–26	$\leq 17,3$
	26,1–29	$\leq 18$
	$> 29$	$\leq 21$

### **Домен психоэмоциональной сферы**

Оценка когнитивного статуса проводилась с применением краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС, MMSE) [73]. Результаты интерпретировались следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения; менее 24 баллов – деменция.

Оценка эмоционального статуса осуществлялась с использованием гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale – 15, GDS-15) [250]. Пациента просили ответить на вопросы в соответствии со своим эмоциональным состоянием за последние две недели. Результат от 0 до 4 баллов свидетельствовал об отсутствии депрессии;  $\geq 5$  баллов – о вероятной депрессии.

### **Социально-экономический статус**

Анализировался уровень образования, семейное положение, проживание.

## **2.5 Оценка жесткости артериальной стенки методом объемной сфигмометрии**

Оценка жесткости артериальной стенки проводилась с помощью объемной сфигмометрии на приборе Vasera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Исследование проводилось в тихой комнате, где нет посторонних шумов или вибрации в первой половине дня после 5-минутного периода адаптации в положении лежа. Регистрация показателей осуществлялась путем одновременного измерения АД при помощи манжет, располагающихся на плечах и лодыжках, с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) и фонокардиограммы. Оценивали СЛСИ, расчет которого осуществлялся автоматически с использованием специального алгоритма для расчетов. Патологическими считали значения СЛСИ 9,0 и выше единиц [2].

## **2.6 Методы статистического анализа**

Результаты представлены в виде средних величин ( $\pm$  стандартное отклонение) или как значения и проценты для качественных. Количественные

величины сопоставлены между группами с помощью дисперсионного анализа или критерия Краскела–Уоллиса для балльных оценок. Качественные переменные между группами сопоставляли с помощью точного критерия Фишера. В случае отвержения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами проводили попарные сравнения с помощью критерия Тьюки или критерия Данна для балльных оценок, а также точного критерия Фишера с поправкой Хольма для множественных сравнений для качественных переменных. Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов, независимо влияющих на СЛСИ, использовали общую линейную модель (General Linear Model, GLM) с отбором наилучшего набора объясняющих факторов с помощью информационного критерия Акаике. Значение СЛСИ для предсказания ССА оценивали с помощью ROC-анализа: вычисляли площадь под ROC-кривой, отрезную точку считали по значению с максимальной суммой чувствительности и специфичности. Результаты признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился в программах Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) и R 3.6.2 (R Core Team, 2019).

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Сравнение показателей сердечно-лodyжечного сосудистого индекса в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении**

#### **3.1.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

В период с 2019 по 2021 год в исследование было включено 150 пациентов (женщин 131 (87 %) и мужчин 19 (13%), средний возраст  $75,5 \pm 7,0$  лет) с равным распределением пациентов по трем группам: 1-я группа – пациенты без ССА (n = 50), 2-я группа – пациенты с преастенией (n = 50), 3-я группа – пациенты с ССА (n = 50).

На первом этапе проведен сравнительный анализ основных клинических характеристик, антропометрических, гемодинамических показателей, факторов риска ССЗ в общей и трех выделенных группах пациентов (таблица 6).

Таблица 6 – Клиническая характеристика пациентов в общей группе и группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50 (1)	Пациенты с преаестений, n = 50 (2)	Пациенты с ССА, n = 50 (3)	p	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-2</sub>
Возраст, годы (M ± SD)	75,5 ± 7,0	73,6 ± 6,2	76,6 ± 8,1	76,2 ± 6,2	0,07			
Женщины/ мужчины, n	131/19	41/9	45/5	45/5	0,42			
Рост, см (M ± SD)	157,4 ± 8,0	157,9 ± 7,5	157,1 ± 8,5	157,1 ± 8,0	0,81			
Вес, кг (M ± SD)	69,9 ± 13,6	71,2 ± 12,8	68,1 ± 14,5	70,3 ± 13,5	0,50			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	28,1 ± 5,2	28,4 ± 4,6	27,4 ± 5,0	28,5 ± 5,9	0,52			
Масса тела: дефицит, n (%)	2 (4)	0	0	2 (4)	0,27			
норма, n (%)	37 (25)	10 (20)	12 (24)	15 (30)				
избыточная, n (%)	59 (39)	20 (40)	28 (56)	11 (22)				
ожирение, n (%)	52 (35)	20 (40)	10 (20)	22 (44)				
Окружность талии, см (M ± SD)	93,7 ± 15,8	92,8 ± 13,7	93,3 ± 13,7	95 ± 19,7	0,78			
Абдоминальное ожирение, n (%)	111 (74)	40 (80)	38 (76)	33 (66)	0,29			
Низкий уровень физической активности, n (%)	117 (78)	37 (74)	37 (74)	43 (86)	0,18			
Курение, n (%)	22 (15)	15 (30)	4 (8)	3 (6)	<b>0,002</b>	<b>0,01</b>	0,72	<b>0,02</b>
Длительность АГ, годы (M ± SD)	20,3 ± 13,1	15,4 ± 12,9	20,7 ± 12,9	23,7 ± 12,7	0,05			
САД, мм рт. ст. (M ± SD)	143,9 ± 22,6	142,4 ± 22,6	147,9 ± 22,1	141,7 ± 23,0	0,32			
ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	82,9 ± 11,9	85,8 ± 10,8	81,6 ± 11,5	81,5 ± 12,9	0,12			
ЧСС, уд. в мин. (M ± SD)	71,3 ± 9,3	70,2 ± 9,2	70,7 ± 8,6	72,9 ± 11,2	0,34			
Общий холестерин (ОХС),	5,5 ± 1,2	5,7 ± 1,0	5,3 ± 1,5	5,3 ± 1,3	0,16			

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50 (1)	Пациенты с преаестенией, n = 50 (2)	Пациенты с ССА, n = 50 (3)	p	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-2</sub>
ммоль/л, M ± SD								
ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,1 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,1 ± 1,2	3,0 ± 1,1		0,30		
ЛПВП, ммоль/л, (M ± SD)	0,96 ± 0,55	1,49 ± 0,35	1,41 ± 0,40	1,64 ± 0,78		0,17		
Триглицериды, ммоль/л, (M ± SD)	0,90 ± 0,67	1,41 ± 0,57	1,49 ± 0,71	1,44 ± 0,75		0,84		
Креатинин, ммоль/л, (M ± SD)	53,6 ± 20,0	84,2 ± 19,0	87,8 ± 17,4	90,3 ± 22,6		0,26		
Общий белок, г/л, (M ± SD)	46,0 ± 5,6	72,7 ± 4,4	73,3 ± 5,7	72,9 ± 6,4		0,87		
Глюкоза, ммоль/л, (M ± SD)	3,7 ± 1,8	5,9 ± 1,7	5,8 ± 1,5	6,1 ± 2,0		0,65		
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, n (%)	36 (24)	12 (24)	9 (18)	15 (30)		0,39		
Общий холестерин ≥ 5,0 ммоль/л, n (%)	91 (61)	39 (78)	26 (52)	26 (52)	<b>0,01</b>	<b>0,034</b>	1	0,34
ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л, n (%)	73 (49)	30 (60)	24 (49)	19 (38)		0,10		

Примечание – p при сравнении трех групп пациентов, p<sub>1-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА, p<sub>2-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и с преаестенией, p<sub>1-2</sub> при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, доли пациентов с низким уровнем физической активности, уровню САД и ДАД, лабораторным показателям, за исключением доли пациентов с гиперхолестеринемией: доля пациентов с гиперхолестеринемией в группе пациентов с ССА была ниже в сравнении с группой пациентов без ССА. Доля курильщиков в группах пациентов с ССА и преаестений была меньше в сравнении с группой пациентов без ССА.

Среди основных ХНИЗ наиболее часто встречались ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и СД во всех трех группах пациентов (рисунок 2).

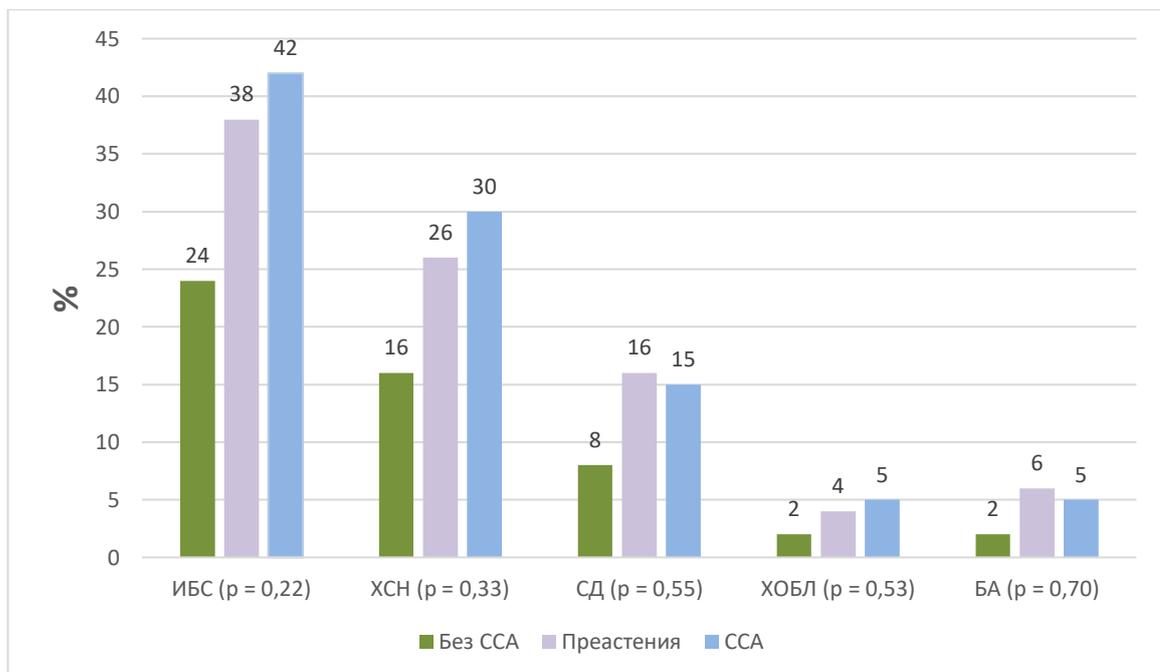


Рисунок 2 – Распространенность хронических неинфекционных заболеваний в группах сравнения

Все пациенты, включенные в исследование, имели сопутствующий диагноз АГ. Среднее число ХНИЗ в группе пациентов без ССА составило  $1,0 \pm 1,1$ , в группе пациентов с преаестений –  $1,7 \pm 1,1$ , в группе пациентов с ССА –  $1,5 \pm 1,1$  ( $p_{1-3} = 0,08$ ,  $p_{2-3} = 1$ ,  $p_{1-2} = 0,02$ ;  $p_{1-3}$  при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА,  $p_{2-3}$  при сравнении групп пациентов с ССА и с преаестений,  $p_{1-2}$  при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестений).

Все пациенты принимали основные классы антигипертензивных препаратов (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), антагонисты кальция (АК), бета-блокаторы, диуретики), а также статины, препараты сульфонилмочевины, бигуаниды, инкретины, другие сахароснижающие препараты. Среднее количество лекарственных препаратов в группах сравнения было статистически сопоставимо: в группе пациентов без ССА –  $2,5 \pm 1,9$ ; в группе пациентов с преаестенией –  $2,8 \pm 1,7$ ; в группе пациентов с ССА –  $3,0 \pm 1,9$  ( $p = 0,26$ ).

Статистически значимых отличий в частоте применения антигипертензивных препаратов в группах сравнения не было. Среди принимаемых антигипертензивных лекарственных препаратов наиболее часто встречались препараты из группы бета-блокаторов, иАПФ, БРА II (таблица 7).

Таблица 7 – Частота приема антигипертензивных препаратов и статинов в группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50	Пациенты с преаестенией, n = 50	Пациенты с ССА, n = 50	p
иАПФ, n (%)	57 (38)	15 (30)	19 (38)	23 (46)	0,27
БРА II, n (%)	51 (34)	19 (38)	21 (42)	11 (22)	0,08
$\beta$ -блокаторы, n (%)	58 (39)	20 (40)	19 (38)	19 (38)	1
АК, n (%)	42 (28)	13 (26)	13 (26)	16 (32)	0,86
Диуретики, n (%)	44 (29)	13 (26)	13 (26)	18 (36)	0,49
Статины, n (%)	41 (27)	15 (30)	13 (26)	12 (24)	0,34

Сравнительный анализ распространенности гериатрических синдромов по данным опросника «Возраст не помеха» в общей группе и группах пациентов без ССА, с преаестенией, с ССА представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ распространенности гериатрических синдромов по данным опросника «Возраст не помеха» в общей группе и группах сравнения

Вопрос	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50 (1)	Пациенты с преаестенией, n = 50 (2)	Пациенты с ССА, n = 50 (3)	p	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-2</sub>
Потеря веса, n (%)	30 (20)	2 (4)	10 (20)	18 (36)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,12	0,06
Снижение зрения или слуха, n (%)	114 (76)	23 (46)	44 (88)	47 (94)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,49	<b>&lt;0,001</b>
Травмы, связанные с падением, n (%)	41 (27)	4 (8)	19 (38)	18 (36)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	1	<b>0,003</b>
Симптомы депрессии, n (%)	71 (47)	11 (22)	18 (36)	41 (82)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,19
Проблемы с памятью, ориентацией или способностью планировать, n (%)	84 (56)	7 (14)	37 (74)	40 (80)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,54	<b>&lt;0,001</b>
Недержание мочи, n (%)	59 (39)	7 (14)	20 (40)	32 (64)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,17	<b>&lt;0,001</b>
Трудности с передвижением, n (%)	74 (49)	7 (14)	24 (48)	43 (86)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание – p при сравнении трех групп пациентов, p<sub>1-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА, p<sub>2-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и с преаестенией, p<sub>1-2</sub> при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией

В группе пациентов с ССА отмечалось снижение веса у 36 % пациентов, у 94 % пациентов наблюдались сенсорные дефициты, у 36 % пациентов были травмы, связанные с падениями, у 82 % – симптомы депрессии, у 80 % – проблемы с памятью, ориентацией или способностью планировать, у 64 % – недержание мочи, у 86 % – трудности с передвижением.

В группе пациентов с преастенией отмечалось снижение веса у 20 % пациентов, у 88 % пациентов наблюдались сенсорные дефициты, у 38 % пациентов были травмы, связанные с падениями, у 36 % – симптомы депрессии, у 74 % – проблемы с памятью, ориентацией или способностью планировать, у 40 % – недержание мочи, у 48 % – трудности с передвижением.

В группе пациентов без ССА отмечалось снижение веса у 4 % пациентов, у 46 % пациентов наблюдались сенсорные дефициты, у 8 % пациентов были травмы, связанные с падениями, у 22 % – симптомы депрессии, у 14 % – проблемы с памятью, ориентацией или способностью планировать, у 14 % – недержание мочи, у 14 % – трудности с передвижением.

Пациенты с ССА статистически значимо отличались от группы пациентов без ССА по всем ответам на вопросы опросника «Возраст не помеха». Наиболее часто пациенты давали положительные ответы на вопросы, касающиеся сенсорных дефицитов, проблемах с памятью и трудностях с передвижением.

Анализ групп по результатам КГО выявил ряд ожидаемых отличий, обусловленных набором пациентов.

Сравнительный анализ результатов КГО в общей группе, а также группах пациентов без ССА, с преастенией, с ССА представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительный анализ показателей функционального домена комплексной гериатрической оценки в общей группе и группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50 (1)	Пациенты с преаестенией, n = 50 (2)	Пациенты с ССА, n = 50 (3)	p	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-2</sub>
Индекс Бартела, баллы (M ± SD)	98,7 ± 9,5	98,1 ± 3,6	94,8 ± 7,8	88,3 ± 12,2	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,13
Зависимость в повседневной жизни, n (%)	74 (49)	13 (26)	25 (50)	36 (72)	0,49			
Шкала Лоутона, баллы (M ± SD)	7,2 ± 1,3	8,0 ± 0,8	7,5 ± 0,8	6,3 ± 1,7	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,966
Снижение инструментальной активности, n (%)	56 (37)	11 (22)	14 (28)	31 (62)	0,37			
Скорость ходьбы, м/с (M ± SD)	0,9 ± 0,8	1,0 ± 0,7	0,9 ± 1,1	0,6 ± 0,6	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>	0,38	0,14
Снижение скорости ходьбы, n (%)	85 (57)	16 (32)	29 (58)	40 (80)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,05	<b>0,02</b>
Тест «Встань и иди», с (M ± SD)	12,3 ± 6,3	9,3 ± 2,6	11,2 ± 5,2	16,3 ± 7,7	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,17
Тест «Встань и иди» более 14 с, n (%)	32 (21)	3 (6)	8 (16)	21 (42)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,02</b>	0,2
Динамометрия, кг (M ± SD)	23,3 ± 8,9	26,4 ± 10,2	23,9 ± 7,2	19,5 ± 7,7	<b>0,0003</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,03</b>	0,30
Ортостатическая гипотензия, n (%)	53 (35)	10 (20)	22 (44)	21 (42)	<b>0,02</b>	0,06	1	0,05
Краткая шкала оценки питания, баллы (M ± SD)	23,7 ± 2,5	24,4 ± 4,0	23,7 ± 2,2	22,6 ± 2,5	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,04</b>	0,07
Нормальный статус питания (MNA >23,5 баллов), n (%)	85 (57)	38 (76)	29 (58)	18 (36)	<b>0,0002</b>	<b>0,0003</b>	0,09	0,09
Риск развития недостаточности питания (MNA 17–23,5 балла), n (%)	63 (42)	11 (22)	21 (42)	31 (62)				
Недостаточность питания (MNA <17 баллов), n (%)	2(1)	1 (2)	0	1 (2)				

Примечание – p при сравнении трех групп пациентов, p<sub>1-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА, p<sub>2-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и с преаестенией, p<sub>1-2</sub> при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией

В группе пациентов с ССА отмечалось снижение базовой и инструментальной функциональной активности: 72 % пациентов имели зависимость в повседневной жизни, у 62 % выявлено снижение инструментальной активности. У 80 % пациентов с ССА выявлено снижение скорости ходьбы, у 42 % увеличение времени на прохождение теста «Встань и иди» более 14 с. Ортостатическая гипотензия присутствовала у 42 % пациентов. Показатели краткой шкалы оценки питания были также снижены: 62 % пациентов имели риск развития недостаточности питания и 2 % пациентов – дефицит питания.

В группе пациентов с преастенией зависимость в повседневной жизни отмечена у 50 % пациентов, снижение инструментальной активности – у 28 % пациентов, снижение скорости ходьбы – у 58 % пациентов, увеличение времени на прохождение теста «Встань и иди» более 14 с – у 16 % пациентов. Ортостатическая гипотензия присутствовала у 44 % пациентов. Риск развития недостаточности питания выявлен у 42 % пациентов.

В группе пациентов без ССА зависимость в повседневной жизни выявлена у 26 % пациентов, а снижение инструментальной активности у 22 % пациентов. Снижение скорости ходьбы выявлено у 32 % пациентов и лишь у 6 % пациентов отмечено увеличение времени на прохождение теста «Встань и иди» более 14 с. Ортостатическая гипотензия присутствовала у 20 % пациентов в этой группе. Риск развития недостаточность питания выявлен у 22 % пациентов, а у 2 % пациентов – недостаточность питания.

Пациенты с ССА статистически значимо имели более низкие результаты в отличии от группы пациентов без ССА по всем показателям функционального домена КГО, кроме ОГ.

Для оценки нейропсихологического статуса использовались тесты КШОПС и гериатрическая шкала депрессии (таблица10).

Таблица 10 – Показатели нейропсихологического статуса в общей группе и группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50 (1)	Пациенты с преаестенией, n = 50 (2)	Пациенты с ССА, n = 50 (3)	p	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-2</sub>
КШОПС, баллы (M ± SD)	26,7 ± 3,3	27,7 ± 2,2	27,1 ± 2,0	25,0 ± 4,5	<b>0,0004</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,01</b>	0,58
КШОПС 28–30 баллов, n (%)	72 (48)	32 (64)	20 (40)	20 (40)	<b>0,03</b>	0,08	1	0,08
КШОПС 24–27 баллов, n (%)	48 (32)	12 (24)	23 (46)	13 (26)				
КШОПС менее 24 баллов, n (%)	30 (20)	6 (12)	7 (14)	17 (34)				
Гериатрическая шкала депрессии, баллы (M ± SD)	2,8 ± 2,5	1,7 ± 1,5	3,0 ± 2,1	3,7 ± 3,1	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,23	<b>0,01</b>
Норма, n (%)	124 (83)	48 (96)	39 (78)	37 (74)	<b>0,004</b>	<b>0,01</b>	0,8	<b>0,03</b>
Вероятная депрессия, n (%)	26 (17)	2 (4)	11 (22)	13 (26)				

Примечание – p при сравнении трех групп пациентов, p<sub>1-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА, p<sub>2-3</sub> при сравнении групп пациентов с ССА и с преаестенией, p<sub>1-2</sub> при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией

Оценка нейропсихологического статуса выявила снижение когнитивных функций в группе пациентов с ССА, 40 % пациентов из которых имели сохранный когнитивный статус, 74 % пациентов не имели депрессии. В группе пациентов с преаестенией сохранный когнитивный статус выявлен также у 40 % пациентов, 78 % пациентов не имели депрессии. В группе пациентов без ССА 64 % пациентов имели сохранный когнитивный статус, 96 % пациентов не имели депрессии.

Пациенты с ССА статистически значимо имели более низкие результаты в отличии от группы пациентов без ССА по всем показателям нейропсихологического статуса КГО.

Основные результаты анализа социального статуса пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Социальная характеристика пациентов в группах сравнения

Показатели		Пациенты без ССА, n = 50	Пациенты с преаестенией, n = 50	Пациенты с ССА, n = 50	p (точный критерий Фишера)
Уровень образования	среднее, n (%)	2 (4%)	8 (16%)	6 (12%)	0,19
	среднее специальное, n (%)	21 (42%)	24 (48%)	24 (49%)	
	высшее, n (%)	27 (54%)	18 (36%)	19 (39%)	
Одиноко проживающие, n (%)		21 (42 %)	23 (46%)	26 (52%)	0,63
Женаты/замужем, n (%)		21 (42% )	21 (42%)	7 (14%)	<b>0,002</b>

Группы пациентов сопоставимы по уровню образования. В группе пациентов с ССА меньшая доля участников исследования по сравнению с группами пациентов без ССА и с преаестенией находилась в браке.

При оценке жесткости артериальной стенки методом объемной сфигмометрии СЛСИ в общей группе составил  $9,8 \pm 1,4$  единиц. В группе пациентов с ССА показатель СЛСИ составил  $10,4 \pm 1,7$  ед, в группе пациентов с

преастиений –  $9,8 \pm 1,3$  ед., в группе пациентов без ССА –  $9,4 \pm 1,0$  ед. ( $p_{1-3} = 0,0007$ ,  $p_{2-3} = 0,06$ ,  $p_{1-2} = 0,36$ ;  $p_{1-3}$  при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА,  $p_{2-3}$  при сравнении групп пациентов с ССА и с преастиений,  $p_{1-2}$  при сравнении групп пациентов без ССА и с преастиений). Различия показателя СЛСИ достигали статистической значимости лишь при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА (рисунок 3).

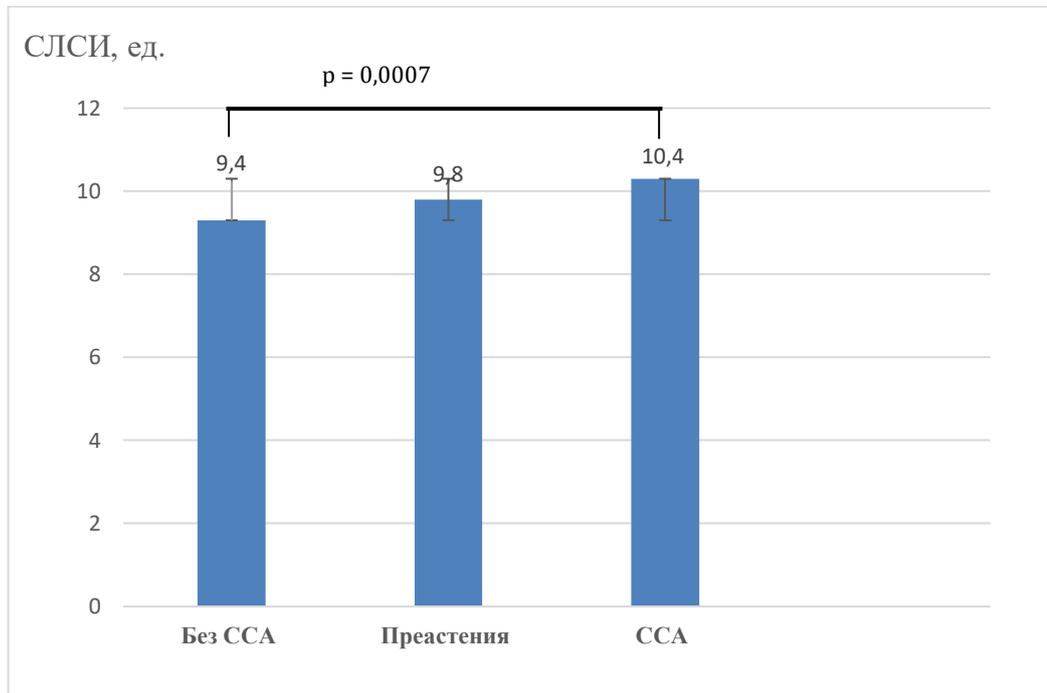


Рисунок 3 – Средние значения и стандартные отклонения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в группах сравнения

С целью выбора оптимального порогового значения для предсказания ССА по СЛСИ применен ROC-анализ (рисунок 4). Площадь под кривой (AUC) составила 0,651;  $p = 0,002$ . Пороговое значение СЛСИ, обеспечивающее чувствительность 58 % и специфичность 73 %, составляет 10 единиц.

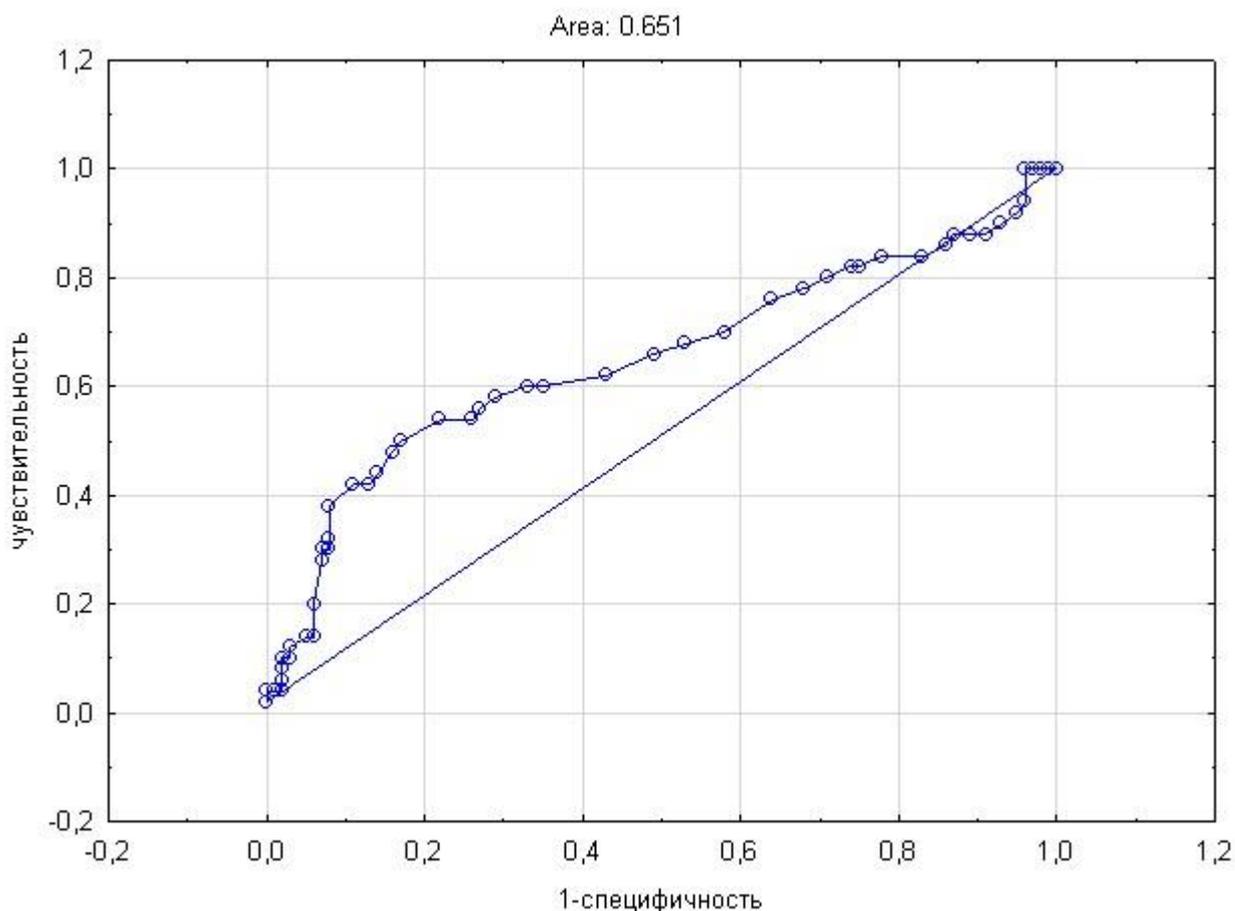


Рисунок 4 – ROC-кривая прогностической ценности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса

### 3.2 Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении

Корреляционный анализ взаимосвязи СЛСИ с факторами риска ССЗ выявил следующие ассоциации: в группе пациентов с ССА и с преастенией СЛСИ отрицательно коррелировал с ИМТ ( $r = -0,416$  ( $p = 0,003$ ) и  $r = -0,343$  ( $p = 0,015$ ), соответственно).

В группе пациентов без ССА показатель СЛСИ положительно коррелировал с общим холестерином ( $r = 0,322$  ( $p = 0,022$ )).

Сравнительный анализ СЛСИ в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска ССЗ в группах пациентов без ССА, с преастенией, с ССА и в общей группе пациентов представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительный анализ показателя сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей группе и группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)		Пациенты без ССА (n = 50)		Пациенты с преаестенией (n = 50)		Пациенты с ССА (n = 50)	
	Значение	p	Значение	p	Значение	p	Значение	p
Курильщики	9,7 ± 1,4	p = 0,42	9,4 ± 1,0	p = 0,79	9,23 ± 0,62	p = 0,33	11,8 ± 2,1	p = 0,28
Некурящие	9,8 ± 1,4		9,9 ± 1,4		9,4 ± 0,9		10,3 ± 1,6	
Низкий уровень физической активности	<b>10,0 ± 1,4</b>	<b>p &lt; 0,0001</b>	<b>9,7 ± 0,9</b>	<b>p &lt; 0,0001</b>	9,9 ± 1,4	p = 0,19	10,5 ± 1,7	p = 0,31
Норма по физической активности	<b>9,1 ± 0,9</b>		<b>8,5 ± 0,5</b>		9,3 ± 0,9		9,7 ± 1,3	
ОТ* выше нормы	9,7 ± 1,2	p = 0,10	9,5 ± 1,1	p = 0,20	9,6 ± 1,0	p = 0,25	<b>9,9 ± 1,4</b>	<b>p = 0,01</b>
ОТ, норма	10,4 ± 1,9		10,4 ± 1,9		9,2 ± 0,6		<b>11,6 ± 1,9</b>	
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>	9,7 ± 1,2	p = 0,05	<b>9,5 ± 1,0</b>	<b>p = 0,005</b>	9,6 ± 1,3	p = 0,08	<b>9,9 ± 1,4</b>	<b>p = 0,006</b>
ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	10,4 ± 1,7		<b>8,8 ± 0,3</b>		10,3 ± 1,3		<b>11,3 ± 1,8</b>	
СД+	10,2 ± 1,2	p = 0,16	<b>10,2 ± 0,5</b>	<b>p = 0,04</b>	10,4 ± 1,4	p = 0,21	9,9 ± 1,3	p = 0,55
СД-	9,8 ± 1,4		<b>9,3 ± 1,0</b>		9,6 ± 1,2		10,4 ± 1,7	
ОХС ≥ 5,0 ммоль/л	9,8 ± 1,3	p = 0,86	<b>9,6 ± 0,9</b>	<b>p = 0,002</b>	9,7 ± 1,4	p = 0,84	10,3 ± 1,8	p = 0,56
ОХС, норма	9,8 ± 1,4		<b>8,6 ± 0,8</b>		9,8 ± 1,2		10,5 ± 1,6	
ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л	9,7 ± 1,3	p = 0,86	9,6 ± 1,0	p = 0,06	9,6 ± 1,4	p = 0,53	10,1 ± 1,4	p = 0,73
ЛПНП, норма	9,9 ± 1,4		9,1 ± 0,8		9,8 ± 1,2		10,4 ± 1,7	
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л	9,8 ± 0,9	p = 0,40	<b>9,8 ± 0,7</b>	<b>p = 0,02</b>	10,1 ± 0,7	p = 0,12	9,7 ± 1,2	p = 0,08
Норма гликемии	9,8 ± 1,5		<b>9,3 ± 1,0</b>		9,7 ± 1,4		10,6 ± 1,8	

Примечание – данные указаны в виде M ± SD

\*для мужчин ≥94 см, для женщин ≥80 см

В общей группе выявлено статистически значимое повышение СЛСИ у пациентов с низким уровнем физической активности в сравнении с пациентами с нормальным уровнем физической активности, так же, как и в группе пациентов без ССА; в группах пациентов с преаестенией и с ССА повышение СЛСИ не достигало статистической значимости.

В группе пациентов с ССА статистически значимо выше СЛСИ у пациентов с нормальным показателем ОТ и ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>. В группе пациентов с преаестенией статистически значимых отличий СЛСИ в зависимости от факторов риска ССЗ не выявлено. В группе пациентов без ССА было выявлено повышение СЛСИ у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, с СД, с уровнем ОХС 5,0 ммоль/л и более и при гликемии 5,6–6,9 ммоль/л.

Обращает на себя внимание разнонаправленность взаимосвязи СЛСИ и ИМТ у пациентов без ССА и у пациентов с ССА: в группе пациентов без ССА и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> отмечался более высокий показатель жесткости артериальной стенки в отличие от группы пациентов с ССА, у которых, напротив, выше показатель жесткости артериальной стенки при ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> (рисунок 5).

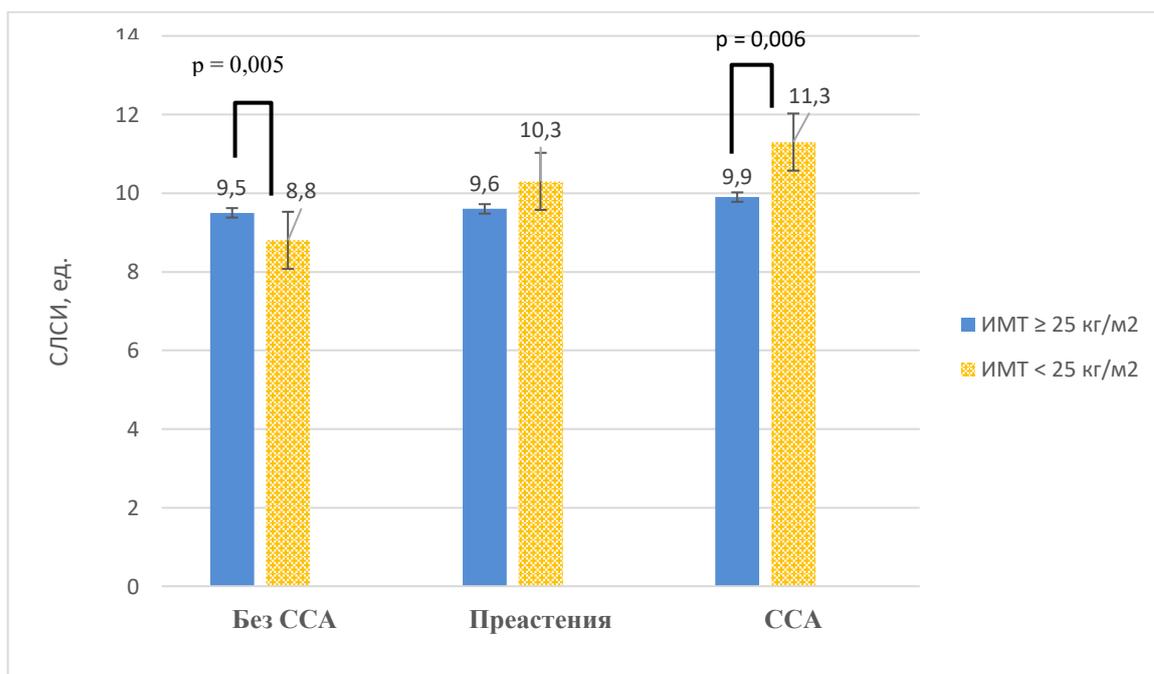


Рисунок 5 – Показатель сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и у пациентов с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> в группах сравнения

Был проведен двухфакторный дисперсионный анализ с включением факторов «группа пациентов» и ИМТ и их взаимодействием (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты дисперсионного анализа взаимосвязи индекса массы тела и синдрома старческой астении с показателем сердечно-лодыжечного сосудистого индекса

Эффекты	F	p
Группа пациентов	11,8	<i>&lt; 0,0001</i>
ИМТ	4,0	<i>0,04</i>
Группа пациентов × ИМТ	6,8	<i>0,002</i>

Таким образом, при дисперсионном анализе взаимосвязь ИМТ, группы пациентов, а также их взаимодействие с показателем жесткости артериальной стенки оказались статистически значимыми.

При оценке жесткости артериальной стенки у пациентов 60 лет и старше с АГ в зависимости от достижения целевого уровня АД было выявлено, что в группе пациентов с ССА целевой уровень АД был достигнут у 14 (28 %) пациентов, в группе пациентов с преастиенией – у 13 (26 %) пациентов, в группе пациентов без ССА – у 14 (28 %) пациентов ( $p = 1$ ). Сравнительный анализ жесткости артериальной стенки у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в общей группе и группах сравнения не выявил статистически значимых различий СЛСИ (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в зависимости от контроля артериального давления в общей группе и группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)		Пациенты без ССА, n = 50		Пациенты с преаестенией, n = 50		Пациенты с ССА, n = 50	
	Контролируемое течение АГ	9,8 ± 1,6	p = 0,78	9,7 ± 1,0	p = 0,10	9,5 ± 0,6	p = 0,23	10,4 ± 2,5
Неконтролируемое течение АГ	9,8 ± 1,3	9,3 ± 1,0		9,8 ± 1,4		10,3 ± 1,3		

### 3.3 Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с характеристиками физического и функционального статуса по данным комплексной гериатрической оценки в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастении и без синдрома старческой астении

Результаты корреляционного анализа СЛСИ и данных физического и функционального статуса представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Коэффициенты корреляции Спирмена между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и показателями физического функционирования и краткой шкалы оценки питания

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50	Пациенты с преастенией, n = 50	Пациенты с ССА, n = 50
Скорость ходьбы, м/с	<b>-0,311</b> ( <i>p</i> = 0,0001)	-0,199 ( <i>p</i> = 0,17)	-0,212 ( <i>p</i> = 0,14)	-0,219 ( <i>p</i> = 0,13)
Тест «Встань и иди», с	<b>0,293</b> ( <i>p</i> = 0,0003)	0,143 ( <i>p</i> = 0,32)	0,091 ( <i>p</i> = 0,15)	0,176 ( <i>p</i> = 0,22)
Динамометрия, кг	-0,160 ( <i>p</i> = 0,05)	0,074 ( <i>p</i> = 0,61)	<b>-0,336</b> ( <i>p</i> = 0,02)	-0,133 ( <i>p</i> = 0,36)
Краткая шкала оценки питания, баллы	<b>-0,244</b> ( <i>p</i> = 0,003)	-0,269 ( <i>p</i> = 0,06)	-0,055 ( <i>p</i> = 0,71)	-0,173 ( <i>p</i> = 0,23)

Корреляционный анализ взаимосвязи СЛСИ с состоянием физического и функционального статуса по данным КГО выявил следующие ассоциации: в общей группе пациентов выявлена очень слабая положительная взаимосвязь СЛСИ с результатами теста «Встань и иди» и слабая отрицательная взаимосвязь со скоростью ходьбы, а также слабая отрицательная взаимосвязь с результатами оценки питания по краткой шкале. В группах пациентов с ССА и без ССА взаимосвязей выявлено не было. Выявлена слабая отрицательная взаимосвязь СЛСИ с показателем динамометрии в группе пациентов с преастенией.

Таким образом, существует ассоциация жесткости артериальной стенки с медленной ходьбой и недостаточностью питания у пациентов 60 лет и старше с АГ.

Сравнительный анализ СЛСИ в зависимости от результатов оценки функционального статуса, наличия или отсутствия таких маркеров ССА, как сниженная скорость ходьбы, слабое рукопожатие по данным динамометрии, сниженное питание по данным краткой шкалы оценки питания, в общей группе и группах сравнения представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в зависимости от результатов оценки функционального статуса, оценки питания в общей группе и группах сравнения

Показатели	Общая группа (n = 150)		Пациенты без ССА (n = 50)		Пациенты с преаестнией (n = 50)		Пациенты с ССА (n = 50)	
	М ± SD	p	М ± SD	p	М ± SD	p	М ± SD	p
Индекс Бартел > 95 баллов	<b>9,6±1,3</b>	<i>p = 0,006</i>	9,4±1,0	p = 0,51	9,7±1,2	p = 0,70	10,1±1,9	p = 0,27
Индекс Бартел ≤ 95 баллов	<b>10,3±1,5</b>		9,7±0,6		9,9±1,6		10,6±1,5	
Шкала Лоутон 8 баллов	<b>9,6±1,2</b>	<i>p = 0,01</i>	9,4±1,1	p = 0,82	9,6±1,0	p = 0,12	10,2±1,8	p = 0,59
Шкала Лоутон < 8 баллов	<b>10,2±1,5</b>		9,4±0,6		10,2±1,8		10,5±1,6	
Скорость ходьбы > 0,8 м/с	<b>9,4 ± 1,2</b>	<i>p = 0,0002</i>	9,2 ± 1,1	p = 0,06	9,5 ± 1,5	p = 0,16	9,5 ± 1,2	p = 0,06
Скорость ходьбы < 0,8 м/с	<b>10,2 ± 1,4</b>		9,7 ± 0,7		9,9 ± 1,1		10,6 ± 1,7	
Тест «Встань и иди» < 14 с	<b>9,6 ± 1,2</b>	<i>p = 0,004</i>	9,3 ± 0,9	p = 0,06	9,7 ± 1,3	p = 0,65	10,1 ± 1,3	p = 0,21
Тест «Встань и иди» > 14 с	<b>10,5 ± 1,8</b>		10,3 ± 0,6		9,9 ± 1,3		10,8 ± 2,0	
Динамометрия, норма	9,5 ± 1,1	p = 0,22	9,4 ± 0,9	p = 0,70	9,7 ± 1,3	p = 0,78	10,2 ± 1,1	p = 0,63
Динамометрия, ниже нормы	10,3 ± 1,6		9,4 ± 1,1		9,8 ± 1,2		10,5 ± 2,0	
Краткая шкала оценки питания > 23,5	<b>9,5 ± 1,1</b>	<i>p = 0,002</i>	9,3 ± 0,9	p = 0,31	9,6 ± 1,0	p = 0,32	9,9 ± 1,5	p = 0,23
Краткая шкала оценки питания ≤ 23,5	<b>10,3 ± 1,6</b>		9,6 ± 1,2		10,0 ± 1,5		10,6 ± 1,7	

Примечание – данные указаны в виде (M ± SD)

В общей группе пациентов СЛСИ статистически значимо выше у пациентов со сниженной ежедневной и инструментальной функциональной активностью, с медленной скоростью ходьбы, медленно выполняющих тест «Встань и иди» и у пациентов со сниженными показателями оценки питания по краткой шкале питания. Статистически значимых отличий показателя СЛСИ в зависимости от результатов оценки функционального статуса и оценки питания в группах сравнения не выявлено.

Ортостатическая гипотензия присутствовала у 53 (35 %) пациентов в целом по группе. Доля пациентов с ОГ в группах пациентов без ССА, с преаестенией и с ССА составила 20 %, 44 % и 42 % соответственно, различия между группами не достигали статистической значимости (см. табл. 9). Оценка жесткости артериальной стенки у пациентов с ОГ в сравнении с пациентами без ОГ в группах сравнения представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Показатель сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов с ортостатической гипотензией и без ортостатической гипотензии в общей группе и группах сравнения

Группа пациентов	Общая группа (n = 150)		Пациенты без ССА (n = 50)		Пациенты с преаестенией (n = 50)		Пациенты с ССА (n = 50)	
	М ± SD	p =	М ± SD	p =	М ± SD	p =	М ± SD	p =
Пациенты с ОГ	<b>10,3 ± 1,3</b>	<b>0,001</b>	9,7 ± 0,8	0,25	10,0 ± 1,2	0,32	<b>11,0 ± 1,2</b>	<b>0,012</b>
Пациенты без ОГ	<b>9,5 ± 1,4</b>		9,3 ± 1,0		9,6 ± 1,3		<b>9,8 ± 1,8</b>	

Примечание – данные указаны в виде М ± SD

В общей группе пациентов СЛСИ статистически значимо выше у пациентов с ОГ в сравнении с пациентами без ОГ. В группе пациентов с ССА статистически значимо выше был СЛСИ у пациентов с ОГ. В группах пациентов с преаестенией и без ССА статистически значимых отличий СЛСИ у пациентов с ОГ и без ОГ выявлено не было.

Для детального учета комбинированных эффектов ССА и ОГ был проведен двухфакторный дисперсионный анализ с включением факторов «группа пациентов» и «ОГ» и их взаимодействием (таблица 18).

Таблица 18 – Результаты дисперсионного анализа взаимосвязи ортостатической гипотензии и синдрома старческой астении с показателем сердечно-лодыжечного сосудистого индекса

Эффекты	F	p	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-2</sub>
Группа пациентов	6,087	<b>0,003</b>	<b>0,0005</b>	0,05	0,34
ОГ	7,731	<b>0,006</b>			
Группа пациентов × ОГ	1,452	0,24			

Примечание – p<sub>1-3</sub> – значимость различий групп пациентов с ССА и без ССА, p<sub>2-3</sub> – с ССА и с преаестенией, p<sub>1-2</sub> – без ССА и с преаестенией (при множественных сравнениях критерием Тьюки)

Таким образом, у пациентов с ОГ показатель СЛСИ выше, чем у пациентов без ОГ, при этом взаимодействие факторов «группа пациентов» и «ОГ» оказалось незначимым, что демонстрирует отсутствие влияние группы пациентов.

Для детального учета взаимодействия факта падений и ОГ был проведен двухфакторный дисперсионный анализ с включением факторов «падения» и «ОГ» и их взаимодействием (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты дисперсионного анализа взаимосвязи ортостатической гипотензии и падений с показателем сердечно-лодыжечного сосудистого индекса

Эффекты	F	p
Падения	3,952	<b>0,04</b>
ОГ	10,965	<b>0,001</b>
Падения × ОГ	0,438	0,51

Таким образом, по результатам дисперсионного анализа у пациентов с ОГ и у пациентов с падениями СЛСИ выше, при этом взаимодействие факторов «падения» и «ОГ» оказалось незначимым, что демонстрирует отсутствие влияния одного фактора на другой.

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ взаимосвязи СЛСИ с величиной снижения уровня САД и ДАД в ортостатической пробе на 1-й и 3-й минуте (таблица 20).

Таблица 20 – Связь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с изменением уровня артериального давления на 1-й и 3-й минуте при вставании (значение коэффициента корреляции Спирмена)

Показатели		Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА (n = 50)	Пациенты с преастицией (n = 50)	Пациенты с ССА (n = 50)
Изменение АД на 1-й минуте	САД	<b>-0,23</b> ( <i>p</i> = 0,004)	-0,03 ( <i>p</i> = 0,86)	-0,19 ( <i>p</i> = 0,19)	-0,26 ( <i>p</i> = 0,06)
	ДАД	<b>-0,18</b> ( <i>p</i> = 0,03)	0,02 ( <i>p</i> = 0,92)	-0,11 ( <i>p</i> = 0,44)	-0,26 ( <i>p</i> = 0,07)
Изменение АД на 3-й минуте	САД	<b>-0,16</b> ( <i>p</i> = 0,04)	-0,12 ( <i>p</i> = 0,41)	0,07 ( <i>p</i> = 0,63)	-0,26 ( <i>p</i> = 0,07)
	ДАД	-0,12 ( <i>p</i> = 0,13)	-0,11 ( <i>p</i> = 0,46)	0,02 ( <i>p</i> = 0,89)	-0,14 ( <i>p</i> = 0,34)

В общей группе пациентов была обнаружена очень слабая отрицательная взаимосвязь СЛСИ с изменением САД и ДАД на 1-й минуте и САД на 3-й минуте. Взаимосвязи СЛСИ с изменением уровня САД и ДАД в группах сравнения выявлено не было.

Таким образом, повышение жесткости артериальной стенки ассоциируется с более значимым снижением САД и ДАД на 1-й минуте и снижением САД на 3-й минуте при переходе из горизонтального в вертикальное положение у пациентов 60 лет и старше с АГ.

Сравнительный анализ частоты применения различных антигипертензивных препаратов в группах пациентов с ОГ и без ОГ представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнение частоты применения антигипертензивных препаратов у пациентов с ортостатической гипотензией и без ортостатической гипотензии

Группа препаратов	Пациенты без ОГ, n (%)	Пациенты с ОГ, n (%)	p
иАПФ	<b>44 (45)</b>	<b>13 (25)</b>	<b>0,01</b>
БРА II	29 (30)	22 (42)	0,21
β-блокаторы	36 (37)	22 (42)	0,60
АК	23 (24)	19 (36)	0,13
Диуретики	32 (33)	12 (23)	0,20

В группе пациентов с ОГ отмечена меньшая доля пациентов, принимающих иАПФ по сравнению с группой пациентов без ОГ.

### 3.4 Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с характеристиками психоэмоционального статуса по данным комплексной гериатрической оценки в группах пациентов с синдромом старческой астении, преастенией и без синдрома старческой астении

Для определения взаимосвязи между СЛСИ и показателями психоэмоционального статуса был проведен корреляционный анализ. Выявлена слабая отрицательная взаимосвязь в общей группе пациентов между СЛСИ и когнитивным статусом по результатам КШОПС. В группах сравнения взаимосвязей СЛСИ с результатами психоэмоционального статуса выявлено не было. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Коэффициенты корреляции Спирмена между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и показателями психоэмоционального статуса

Показатели	Общая группа (n = 150)	Пациенты без ССА, n = 50	Пациенты с преастенией, n = 50	Пациенты с ССА, n = 50
КШОПС, баллы	<b>-0,171</b> (p = 0,04)	-0,134 (p = 0,35)	-0,117 (p = 0,42)	-0,089 (p = 0,54)
Гериатрическая шкала депрессии, баллы	0,154 (p = 0,06)	0,058 (p = 0,69)	0,046 (p = 0,75)	0,077 (p = 0,59)

Сравнительный анализ СЛСИ в зависимости от результатов когнитивного и эмоционального статуса в общей группе и группах сравнения представлен в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительный анализ сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в зависимости от результатов когнитивного и эмоционального статуса в общей группе и группах сравнения

Группа пациентов	Общая группа (n = 150)		Пациенты без ССА (n = 50)		Пациенты с преаестенией (n = 50)		Пациенты с ССА (n = 50)	
	М ± SD	p =	М ± SD	p =	М ± SD	p =	М ± SD	p =
КШОПС > 27 баллов	9,7 ± 1,4	0,23	9,3 ± 1,1	0,48	9,5 ± 1,1	0,37	10,5 ± 1,7	0,99
КШОПС ≤ 27 баллов	10,0 ± 1,4		9,6 ± 0,8		9,9 ± 1,4		10,3 ± 1,7	
Гериатрическая шкала депрессии ≥ 5 баллов	9,8 ± 1,4	0,40	9,4 ± 0,9	0,56	9,7 ± 1,2	0,58	10,3 ± 1,8	0,48
Гериатрическая шкала депрессии < 5 баллов	10,1 ± 1,5		8,5 ± 1,9		9,9 ± 1,6		10,5 ± 1,4	

Примечание – данные указаны в виде М ± SD

Сравнительный анализ СЛСИ в зависимости от результатов когнитивного и эмоционального статуса в общей группе и группах сравнения статистически значимых отличий не выявил.

### 3.5 Общий анализ корреляций сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и изучаемых параметров

Корреляционный анализ в общей группе пациентов показал, что СЛСИ положительно коррелирует с результатом теста «Встань и иди» и отрицательно – со скоростью ходьбы, краткой шкалой оценки психического статуса и краткой шкалой оценки питания. На следующем этапе с целью выбора наиболее значимых независимых предикторов, влияющих на жесткость артериальной стенки, применяли общую линейную модель (GLM) с выбором наилучшей модели, используя информационный критерий Акаике. Выбор предикторов производился из следующего списка: возраст, ССА, ОГ, избыточный вес, недостаточность

питания по MNA, снижение скорости ходьбы, увеличение времени на выполнение теста «Встань и иди», снижение базовой функциональной активности и инструментальной активности, низкий уровень физической активности (таблица 24).

Таблица 24 – Факторы, независимо ассоциированные с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией

Параметры	Коэффициент общей линейной модели	95 %-ный доверительный интервал для коэффициента общей линейной модели	p
ОГ	0,31	(0,09; 0,50)	<b>0,0003</b>
Краткая шкала оценки питания $\leq 23,5$ балла	0,21	(0,01; 0,41)	<b>0,04</b>
Скорость ходьбы $< 0,8$ м/с	0,25	(0,05; 0,46)	<b>0,02</b>
Низкий уровень физической активности	0,39	(0,15; 0,64)	<b>0,001</b>

Фактор возраста, предварительно установленный диагноз ССА и сниженный показатель базовой функциональной активности и инструментальной функциональной активности не продемонстрировали независимого влияния на жесткость артериальной стенки. Полученная модель показала, что во всей выборке четыре фактора независимо влияют на жесткость артериальной стенки: ОГ (наличие ОГ при прочих равных условиях увеличивает СЛСИ на 0,31 единицы), недостаточность питания по краткой шкале питания MNA (результат теста ниже нормы повышает СЛСИ на 0,21 единицы), снижение скорости ходьбы (значение теста ниже нормы при прочих равных условиях увеличивает СЛСИ на 0,25 единицы), низкий уровень физической активности (наличие снижения физической активности повышает СЛСИ на 0,39 единицы).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Численность населения в возрасте 60 лет и старше достигла 962 миллионов человек в 2017 году, что более чем в два раза больше, чем в 1980 году, и, по прогнозам, удвоится еще раз к 2050 году, когда она достигнет 2,1 миллиарда человек [287]. Масштабы и скорость, с которой происходят эти демографические изменения, подчеркивают необходимость разработки соответствующих мер реагирования на старение населения. Как правило, пожилые люди воспринимаются как однородная группа, однако это несовместимо с теми данными, которые имеются при определении функционирования в этой возрастной группе [288].

Артериальная гипертония является одним из наиболее распространенных ХНИЗ и модифицируемым фактором риска ССЗ. Несмотря на то, что АГ считается ведущей предотвратимой причиной преждевременной смерти, в докладе Американского Медицинского института АГ рассматривается как запущенное заболевание, поскольку оно часто игнорируется населением и недооценивается медицинским сообществом [180]. Хотя АГ относительно легко предотвратить, легко диагностировать и значительно дешевле лечить, она остается одной из наиболее важных причин смерти. Распространенность АГ также значительно увеличивается с возрастом. Исследование Милз и коллег (Mills et al., 2016) показало, что предполагаемая глобальная распространенность АГ увеличивается. В 2010 году 31,1 % взрослого населения страдало АГ. Распространенность АГ выше в странах с низким и средним уровнем доходов (31,5 %) по сравнению со странами с высоким уровнем доходов (28,5 %) ( $p = 0,001$ ). С 2000 по 2010 год распространенность АГ в странах с высоким уровнем доходов снизилась на 2,6 %, а осведомленность, лечение и контроль за уровнем АД значительно улучшились. Однако в странах с низким и средним уровнем дохода распространенность увеличилась на 7,7 % [177]. Быстрое увеличение абсолютного бремени АГ, скорее всего, связано как с увеличением распространенности, так и со значительным ростом населения.

Биологический процесс старения происходит с разной скоростью у каждого человека и представляет собой гетерогенный процесс, отражением которого являются изменения в артериальной стенке [186]. Жесткость артериальной стенки является одной из важнейших патофизиологических причин ССЗ. В настоящее время измерение СЛСИ важно не только для определения жесткости артерий, но и для оценки прогноза у пациентов с высоким риском ССЗ. На сегодняшний момент предоставлены исследования с оценкой прогностической ценности СЛСИ в группах пациентов разных возрастов и клинических ситуаций. Однако по мере старения населения накапливается доля лиц с функциональными и когнитивными нарушениями, приводящими к формированию ГС, в том числе и ССА, что значительно ограничивает их участие в исследованиях. В связи с этим в этой группе пациентов не в полной мере предоставлена информация о взаимосвязи жесткости артериальной стенки как с факторами риска ССЗ, так и с маркерами самого ССА. Также важно и понимание формирования самого ССА, ввиду чего необходимы исследования в группах пациентов на этапе преастении для определения возможных факторов, снижающих прогрессирование и переход в сторону худшего функционирования.

В нашем исследовании приняли участие 150 пациентов в возрасте от 60 до 95 лет с АГ. Все участники исследования были разделены на три группы в зависимости от гериатрического статуса: пациенты без ССА (средний возраст  $73,6 \pm 6,2$  года), пациенты с преастенией (средний возраст  $76,6 \pm 8,1$  года), пациенты с ССА (средний возраст  $76,2 \pm 6,2$  года). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,07$ ), гендерному составу (во всех трех группах участники исследования были преимущественно женщины,  $p = 0,42$ ), длительности течения АГ ( $p = 0,05$ ), гемодинамическим показателям (по уровню САД ( $p = 0,32$ ), ДАД ( $p = 0,12$ ), ЧСС ( $p = 0,34$ )), по основным классам препаратов принимаемой АГТ (иАПФ ( $p = 0,27$ ), БРА II ( $p = 0,08$ ), бета-блокаторы ( $p = 1$ ), АК ( $p = 0,86$ ), диуретики ( $p = 0,49$ )), доли пациентов с целевым уровнем АД: в группе пациентов с ССА целевой уровень АД был достигнут у 14 (28 %) пациентов, в

группе пациентов с преаестенией – у 13 (26 %) пациентов, в группе пациентов без ССА – у 14 (28 %) пациентов ( $p = 1$ ).

В исследовании Дулугу и соавторов (Doulougou et al., 2016) [63] проводилась оценка контроля АГ в группе пациентов 65–74 лет ( $n = 1995$ ). Контролируемым течением АГ считалось достижение цифр АД менее 140/90 мм рт. ст. на фоне постоянной АГТ. По результатам исследования было выявлено, что контроль АГ у людей, принимающих антигипертензивные препараты, как правило, был низким, что говорит о низкой комплаентности пациентов и низкой агрессивности со стороны врачей в отношении лечения АГ у пожилых людей. Таким образом, оценку жесткости артериальной стенки проводили в группах пациентов с АГ, сопоставимых по гендерно-возрастным, гемодинамическим характеристикам. Группы пациентов статистически значимо отличались по основным компонентам гериатрического статуса. В группе пациентов с ССА у 72 % пациентов отмечалась зависимость в повседневной жизни и у 62 % пациентов – снижение инструментальной активности в повседневной жизни, у 80 % пациентов была снижена мобильность, у 62 % пациентов был риск развития недостаточности питания, 66 % пациентов имели снижение когнитивных функций, у 26 % пациентов была вероятная депрессия, у 94 % пациентов наблюдались сенсорные дефициты, у 36 % пациентов были травмы, связанные с падениями, у 64 % – недержание мочи. В группе пациентов с преаестенией у 50 % пациентов отмечалась зависимость в повседневной жизни и у 28 % пациентов – снижение инструментальной активности в повседневной жизни, у 58 % пациентов была снижена мобильность, у 42 % пациентов отмечался риск развития недостаточности питания, 86 % пациентов имели снижение когнитивных функций, у 22 % пациентов была вероятная депрессия, у 88 % пациентов наблюдались сенсорные дефициты, у 38 % пациентов были травмы, связанные с падениями, у 40 % – недержание мочи. В группе пациентов без ССА у 26 % пациентов отмечалась зависимость в повседневной жизни и у 22 % пациентов – снижение инструментальной активности в повседневной жизни, у 32 % пациентов была снижена мобильность, у 22 % пациентов отмечался риск развития

недостаточности питания, 36 % пациентов имели снижение когнитивных функций, у 4 % пациентов была вероятная депрессия, у 46 % пациентов наблюдались сенсорные дефициты, у 8 % пациентов были травмы, связанные с падениями, у 14 % – недержание мочи.

Было обнаружено, что показатели жесткости артериальной стенки статистически значимо различаются у пациентов 60 лет и старше с АГ в группах пациентов с ССА и без ССА: СЛСИ был выше в группе пациентов с ССА по сравнению с пациентами без ССА ( $10,4 \pm 1,7$  ед. и  $9,4 \pm 1,0$  ед. соответственно,  $p < 0,0007$ ). В группе пациентов с преастицией СЛСИ составил  $9,8 \pm 1,3$  ед. и не имел статистически значимых отличий ни с группой пациентов с ССА ( $p = 0,06$ ), ни с группой пациентов без ССА ( $p = 0,36$ ). В исследовании Ху и коллег (Хуе et al., 2019) было продемонстрировано увеличение СЛСИ в группе пациентов с ССА по сравнению с пациентами без ССА ( $12,13 \pm 2,64$  ед. vs  $9,29 \pm 1,24$  ед.,  $p < 0,001$ ), однако группы пациентов значимо различались по возрасту ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p = 0,008$ ), уровню ЛПНП ( $p = 0,045$ ), являющимися доказанными факторами риска увеличения жесткости артериальной стенки [292]. В нашем исследовании группы пациентов были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,07$ ), уровню ЛПНП ( $p = 0,1$ ), абдоминальному ожирению ( $p = 0,29$ ), низкой физической активности ( $p = 0,18$ ). Таким образом, наличие ССА у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки.

Взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки и степенью выраженности факторов риска развития ССЗ известна. В исследовании Илосуа-Байес и соавторов (Elosua-Bayes et al., 2018), изучавшем взаимосвязь СЛСИ с факторами риска ССЗ, была выявлена взаимосвязь СЛСИ  $\geq 9$  ед. с повышенным уровнем общего холестерина у женщин (ОШ 1,40; 95 %-ный ДИ [1,01; 1,94];  $p = 0,044$ ), но не у мужчин [65]. В нашем исследовании в группе пациентов без ССА показатель СЛСИ был выше при гиперхолестеринемии ( $p = 0,002$ ), у пациентов с нарушением гликемии натощак ( $p = 0,02$ ), при наличии сопутствующего СД ( $p = 0,04$ ), что соответствует традиционным представлениям о взаимосвязи жесткости артериальной стенки с классическими факторами риска ССЗ. В группе же

пациентов с ССА и с преастиеной статистически значимых различий СЛСИ в зависимости от уровня общего холестерина выявлено не было ( $p = 0,56$  и  $p = 0,84$  соответственно). Жесткость артериальной стенки была выше при нормальном уровне ЛПНП в группе пациентов с ССА и с преастиеной, однако эта разница не достигала статистической значимости ( $p = 0,73$  и  $p = 0,53$  соответственно). В обзоре 19 исследований, включающих 68 094 людей 60 лет и старше, была выявлена обратная связь между смертностью от всех причин и уровнем холестерина ЛПНП. Авторы заключают, что с возрастом общий холестерин становится менее важным фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности или вовсе не является таковым. Исследование дает обоснование для переоценки руководящих принципов у пожилых людей в качестве компонента стратегий профилактики ССЗ [225].

В группе пациентов с ССА и пациентов с преастиеной взаимосвязей с традиционными факторами риска ССЗ обнаружено не было; наоборот, отмечено, что в группе пациентов с ССА параметр жесткости артериальной стенки выше при ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,006$ ) и выше при отсутствии абдоминального ожирения ( $p = 0,01$ ). Механизмы влияния ИМТ на изменение жесткости артериальной стенки до конца не изучены. Вопрос о том, является ли ожирение фактором риска таких явлений, как смерть, падения, переломы у пожилых людей, остается спорным. В настоящее время сообщается о J-образной связи между ИМТ и смертностью, в группе лиц от 50 до 71 года [14]. В рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ при обследовании случайной популяционной выборки в г. Томске (1600 человек, средний возраст участников исследования  $50,0 \pm 10,8$  года, 67 % женщин) было выявлено, что высокий ИМТ ассоциирован с более низким показателем СЛСИ ( $\beta = -0,95$ ;  $p < 0,0005$ ). При этом у женщин независимая ассоциация оказалась более выражена, чем у мужчин [3]. Низкий ИМТ и дефицит массы тела могут указывать на снижение метаболических резервов и недостаточное питание, что потенциально объясняет повышенный риск смерти [233]. Жировая масса обеспечивает депо калорий для работы мозга, мышц и служит резервом энергии,

которая может быть мобилизована в случае острого заболевания, снижения мобильности или депрессии, которые так широко распространены в пожилом возрасте. В многоцентровом проспективном исследовании EPIDOS было продемонстрировано, что риск смерти у «хрупких» женщин снижается с увеличением ИМТ по сравнению с женщинами с нормальным весом (ОШ 1,76; 95 %-ный ДИ [1,15; 2,70];  $p < 0,001$ ) [36]. В Балтиморском лонгитюдном исследовании старения была задокументирована положительная связь между смертностью и расходом энергии [236], а более низкое соотношение жира к безжировой массе было связано с более высокими потребностями в энергии для выполнения основных повседневных действий. Увеличение жировой массы в процессе старения может представлять собой адаптивную реакцию организма. С этой точки зрения необходимы лонгитюдные когортные исследования для выяснения взаимосвязи между составом тела и жесткостью артерий, особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста.

В нашем исследовании 22 пациента были курильщиками, группы пациентов различались по статусу курения ( $p = 0,002$ ), большинство курильщиков было в группе пациентов без ССА (30 %), по сравнению с группой пациентов с преастицией (8 %) и с ССА (6 %). При сравнительном анализе СЛСИ в общей и трех группах сравнения у пациентов в зависимости от статуса курения мы не обнаружили статистически значимых различий, возможно, из-за малого числа курильщиков, а также в связи с гендерными особенностями групп участников исследования. В исследованиях по влиянию курения на жесткость артериальной стенки среди участников исследований, как правило, превалируют мужчины. В исследовании (средний возраст участников  $40 \pm 8$  лет, 1648 мужчин и 406 женщин) по изучению влияния курения на прогрессирование жесткости артериальной стенки (плСПВ) было выявлено, что годовая скорость изменения плСПВ в течение 6 лет была значительно выше у постоянных курильщиков ( $11,0 \pm 1,9$  см/год,  $n = 181$ ), чем у никогда не куривших ( $5,5 \pm 0,6$  см/год,  $n = 1018$ ). Эта разница оставалась значимой даже после поправок на коварианты, включая возраст ( $p < 0,05$ ). Однако авторы оговариваются, если непрерывное курение само

по себе было значимым фактором прогрессирования жесткости артериальной стенки, то исходный уровень плСПВ не отличался между двумя группами [264]. Частично причина может быть связана с процедурой анкетирования, использованной для оценки статуса курения. В исследовании Горбер и соавторов (Gorber et al., 2009) было высказано предположение, что анкетирование для определения статуса курения может недооценивать распространенность курения [86]. Альтернативное объяснение состоит в том, что влияние длительного курения на жесткость артерий будет сохраняться долгое время после отказа от курения. Исследования подтверждают, что отказ от курения от 5 до 6 лет не вызывал заметного снижения жесткости артерий у бывших курильщиков или у бросивших курить [115]. С другой стороны, курение – это лишь один из факторов, влияющих на жесткость артериальной стенки. Действительно, авторы сообщают, что после корректировки факторов связь между жесткостью артериальной стенки и курением оставалась статистически значимой, но ослабевала. В данном исследовании испытуемые были относительно молоды (средний возраст около 40 лет) и представлены преимущественно мужчинами. Следовательно, необходимость исследований и подтверждение настоящих результатов в группе пожилых людей и (или) у женщин является оправданным. Хотя влияние отказа от курения на АД доказано [154], но относительно его влияния на параметры жесткости артериальной стенки есть другие данные. Сравнительное продольное исследование в течение двух лет (средний возраст  $43 \pm 8$  лет, 55 % мужчин) не показало какого-либо влияния прекращения курения на параметры сонной артерии, включая толщину интимы-медии, жесткость артерий у людей, которые бросили курить, по сравнению с курильщиками и некурящими [33].

Несмотря на то, что существует множество доказательств важности контроля рисков ССЗ даже в более старших возрастных группах [19], появляется все больше исследований, демонстрирующих, что прогностическая ценность сердечно-сосудистых факторов риска теряется или даже инвертируется [269]. Это может быть связано с тем, что пожилые люди представляют собой очень разнородную популяцию, начиная от активного функционально сохранного и

заканчивая функционально зависимым гериатрическим пациентом. С одной стороны, ССЗ связаны с повышенной вероятностью ослабления здоровья [192]. Но, с другой стороны, влияние ССА может постепенно преобладать над сердечно-сосудистым прогнозом и, следовательно, уменьшать прогностическую ценность классических факторов риска ССЗ. В исследовании Дамлуджи и коллег (Damluji et al., 2021) [55] оценивалось влияние ССА на частоту долгосрочных ССЗ среди людей пожилого и старческого возраста (средний возраст 75 лет, 60 % участников исследования женщины,  $n = 3259$ ) без анамнеза ИБС. В многофакторной модели в течение 6-летнего периода наблюдения частота смерти и каждого отдельного сердечно-сосудистого исхода была значительно выше в группе пациентов с ССА, чем у пациентов без ССА, включая серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть от любой причины, острого инфаркта миокарда, ИБС, мозгового инсульта или заболевания периферических сосудов): ОШ 1,77, 95 %-ный ДИ [1,53; 2,06], смерть (ОШ 2,70, 95 %-ный ДИ [2,16; 3,38]), острый инфаркт миокарда (ОШ 1,95, 95 %-ный ДИ [1,31; 2,90]), инсульт (ОШ 1,71, 95 %-ный ДИ [1,34; 2,17]), заболевания периферических сосудов (ОШ 1,80, 95 %-ный ДИ [1,44; 2,27]) и ИБС (ОШ 1,35, 95 %-ный ДИ [1,11; 1,65]).

Важным фактором, определяющим качество жизни, является физическая активность. С неукоснительным ростом продолжительности жизни большое значение имеет сохранение способности к самостоятельному функционированию. Сохранение способности к передвижению имеет важное значение для поддержания качества жизни и независимости в обществе. При оценке взаимосвязи между жесткостью артериальной стенки и физической активностью в нашем исследовании выявлено, что у пациентов без ССА и в общей группе пациентов показатель СЛСИ выше у пациентов с низкой физической активностью ( $p < 0,0001$ ). В группах пациентов с преастицией и ССА эти различия не достигали статистической значимости ( $p = 0,19$  и  $p = 0,31$  соответственно). В исследовании Сона и коллег (Son et al., 2017) [256] было продемонстрировано, что 12 недель комбинированных тренировок снижают жесткость артериальной стенки у женщин (возраст  $75 \pm 2$  года) в постменопаузе с АГ.

Синдром старческой астении – это клинический синдром, затрагивающий многие системы, а также скелетные мышцы [21]. Саркопения является одним из ключевых факторов риска развития ССА [184]. Однако изменения в мышцах обнаруживаются приблизительно у 2/3 пациентов с ССА, что позволяет предположить, что фенотип «хрупкости», хоть и подвержен влиянию функции скелетных мышц, является клиническим проявлением мультисистемного функционального нарушения [56]. Процесс старения ставит под угрозу как структуру мышц, так и их функции. Уменьшение мышечной массы вызывает увеличение доли генерирующей мощности оставшихся мышц, выполняющих повседневную деятельность. Эта чрезмерная работа оставшихся мышц приводит к более раннему наступлению усталости, что, в свою очередь, ускоряет переход от самостоятельного образа жизни к зависимому [58].

Известно, что как потеря массы скелетных мышц, так и жесткость артерий прогрессируют с возрастом, и что в развитии этих двух процессов лежат единые предрасполагающие факторы и механизмы [54, 239]. Однако для проверки таких ассоциаций было проведено лишь несколько исследований [11, 69]. Так, Сампайо и соавторы (Samraio et al., 2014) предполагают, что кровоснабжение мышц уменьшается с возрастом и что это связано со степенью выраженности жесткости артериальной стенки [240]. Ронг и коллеги (Rong et al., 2020) проанализировали взаимосвязь между саркопенией (включая массу скелетных мышц, мышечную силу и физическую работоспособность) и плече-лодыжечной СПВ (плСПВ) как маркером жесткости артериальной стенки. Было выявлено, что низкая мышечная масса и сила пожатия отрицательно коррелировали с плСПВ ( $t = -5,807$ ,  $p = 0,000$  и  $t = -3,085$ ,  $p = 0,002$ ) [234]. Гемодинамическая дисфункция может оказывать прогностическое влияние на снижение мышечной массы при саркопении, которое приводит к уменьшению массы тела, мышечной силы. В клинической картине саркопении проявляется снижением физической активности и скорости ходьбы, слабom рукопожатии, а также снижением веса. В нашем исследовании патофизиологические механизмы взаимосвязи саркопении и жесткости артериальной стенки, вероятно, определяют: 1) отрицательная корреляция СЛСИ

с индексом массы тела в группе пациентов с ССА и с преастицией ( $r = -0,416$  ( $p = 0,003$ ) и  $r = -0,343$  ( $p = 0,015$ ) соответственно), 2) взаимосвязь СЛСИ с низкой физической активностью; нарушением мобильности - медленной ходьбой и увеличением результатов в тесте «Встань и иди» ( $r = -0,311$  ( $p = 0,0001$ ) и  $r = 0,293$  ( $p = 0,0003$ ) соответственно), отмеченной в общей группе пациентов, 3) отрицательная корреляция СЛСИ со снижением питания по результатам краткой шкалы оценки питания ( $r = -0,244$  ( $p = 0,003$ )), а также 4) отрицательная корреляция СЛСИ с показателями динамометрии в группе пациентов с преастицией ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ). Сила рукопожатия является репрезентативным способом оценки силы скелетных мышц верхних конечностей и чувствительна к возрастным изменениям массы скелетных мышц и физиологической функции [258]. Исследование J-SHIP, проведенное среди 1593 пациентов (средний возраст 66 лет), показало, что плСПВ, индекс аугментации плечевой артерии и пульсовое давление увеличиваются с уменьшением силы рукопожатия [199].

Нарушение ортостатической реакции – частое и распространенное состояние у пожилых людей. Эпидемиологические данные показывают, что распространенность ОГ среди населения старше 65 лет составляла около 20–30 % [93]. Ортостатическое изменение АД отражает влияние самых разных физиологических факторов, таких как уровень АД, возраст, изменения сосудистой стенки, нервные и гуморальные факторы. Обсуждаются несколько возможных механизмов развития ОГ, среди которых – нарушение вегетативного контроля над сердечно-сосудистой системой, нарушение функции периферических нервов у пожилых людей, уменьшение мышечной массы и уменьшение венозного возврата, а также прогрессирование жесткости артериальной стенки [183]. При оценке влияния ОГ на показатель жесткости артериальной стенки мы обнаружили, что СЛСИ выше у пациентов с ОГ во всех группах, статистической значимости эти различия достигают в общей группе и у пациентов с ССА ( $p = 0,001$  и  $p = 0,012$ , соответственно). Повышенная жесткость артериальной стенки может влиять на изменения АД путем снижения чувствительности кардиовагального барорефлекса [201], что может вызвать ОГ. У пожилых

участников исследования Rotterdam study [176] жесткость артериальной стенки была связана с нарушением барорефлекторной чувствительности и ортостатическими изменениями АД. Окада и соавторы (Okada et al., 2012) показали, что чувствительность барорефлекса обратно коррелировала с ригидностью артерий у пожилых женщин [201]. Эти данные свидетельствуют, что реакция чувствительных к деформации барорецепторов ослабляется у людей с повышением жесткости артерий.

Ортостатическая гипотензия является независимым фактором риска ССЗ, смертности от инсульта, ИБС, хронической болезни почек [25]. Наличие ОГ также увеличивает риск падений и смертности от всех причин как у людей среднего возраста, так и у пожилых людей [121], повышает риски развития когнитивных нарушений [213].

В нашем исследовании отмечено, что в группе пациентов с ОГ меньшая доля пациентов, принимающих иАПФ по сравнению с группой пациентов без ОГ ( $p = 0,01$ ). Наджар, Скутери и Лакатта (Najjar, Scuteri & Lakatta, 2005) подтверждают, что иАПФ с меньшей вероятностью вызывают ОГ [188]. Исследование Вонга и соавторов (Wong et al., 2013) показало, что применение лекарственных средств, блокирующих РААС, связано со снижением риска падений у пожилых людей [285]. Следует отметить, что иАПФ замедляют возрастное снижение мышечной силы и улучшают переносимость физических нагрузок у пожилых людей [204]. Этот феномен связан с прямым воздействием на мышечные клетки: иАПФ вызывают сдвиг тяжелых цепей миозина в сторону медленных, аэробных, более устойчивых к усталости изоформ; иАПФ увеличивают чувствительность к инсулину, накоплению гликогена и поглощению глюкозы скелетными мышцами, а также улучшают кровоток в скелетных мышцах за счет кратковременной вазодилатации. Кроме того, было обнаружено, что иАПФ снижают провоспалительную реакцию, вызванную ангиотензином, и стимулируют выработку оксида азота за счет повышения уровня брадикинина [203]. Артериальная гипертензия связана со снижением качества жизни человека. Результаты исследования Лаудизио и коллег (Laudisio et al., 2018) показывают,

что применение иАПФ у пациентов 75 лет и старше было связано с лучшим качеством жизни (ОШ = 2,83; 95 %-ный ДИ [1,03; 7,78];  $p = 0,044$ ), оцениваемым с помощью индекса Health Utilities Index, Mark 3 (HUI3) [148].

Изучению взаимосвязи жесткости артериальной стенки и состояния когнитивных функций были посвящены ряд исследований, некоторые результаты которых противоречивы [219]. В Роттердамском исследовании, продолжающемся с 1990 года, во время третьего этапа была измерена жесткость артериальной стенки путем оценки СПВ и растяжимости сонной артерии, а также когнитивные функции с помощью батареи нейропсихологических тестов. По результатам исследования не было обнаружено взаимосвязи между показателями жесткости артерий и когнитивным снижением или риском деменции после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска. Авторы исследования сообщают о следующих ограничениях: информация о снижении когнитивных функций была доступна только для лиц, которые участвовали как в третьем, так и в четвертом этапе, выборочное отсечение могло повлиять на результаты анализа, касающегося изменения когнитивной функции. Еще одно ограничение заключается в том, что на результаты анализа когнитивного снижения могла повлиять регрессия к среднему значению, что может привести к недооценке ассоциации. Во многих исследованиях сообщается о корреляции между жесткостью артериальной стенки и ослаблением когнитивных функций [20, 130, 168, 281]. Жесткость артериальной стенки связана с поражением мелких сосудов головного мозга и, как следствие, с когнитивным снижением. Согласно метаанализу Пейса и коллег (Pase et al., 2012) [209], в четырех исследованиях была выявлена отрицательная взаимосвязь между жесткостью артерий и когнитивным снижением по результатам КШОПС ( $\beta = -0,03$ , 95 %-ный ДИ [-0,06; -0,01],  $n = 3947$ ). Метаанализ включал 6 исследований со средней продолжительностью наблюдения 5 лет, участники, как правило, были пожилого возраста и преимущественного женского пола. Объединенный анализ показал, что более высокая жесткость артериальной стенки, определенная по кбСПВ, ассоциирована со снижением показателей КШОПС. При возрастании жесткости аорта теряет свою амортизирующую способность, повышая пульсовое

давление, которое ведет к повреждению мелких церебральных сосудов [222]. Это, в свою очередь, может привести к атрофии мозга и нарушению когнитивной функции. В частности, было показано, что повреждение мелких сосудов головного мозга связано с изменениями в лобно-подкорковых областях, которые контролируют исполнительные и моторные функции; таким образом, предполагается, что жесткость артериальной стенки может быть связана с этими когнитивными нарушениями [221]. Краткая шкала оценки психического статуса является инструментом скрининга когнитивных нарушений [73] и может быть недостаточно чувствительным тестом для измерения незначительных когнитивных нарушений. На это указывали авторы исследований, в которых не сообщалось о связи между жесткостью артерий и результатами оценки когнитивного статуса по КШОПС [179]. В нашем исследовании была обнаружена слабая отрицательная корреляция между СЛСИ и КШОПС в общей группе пациентов ( $r = -0,171$  ( $p = 0,04$ )). Выявление модифицируемых предикторов когнитивного снижения и деменции имеет решающее значение для раннего выявления и профилактики когнитивного дефицита. Оценка жесткости артериальной стенки, может улучшить стратификацию риска когнитивного дефицита.

По результатам общей линейной модели были определены четыре фактора независимо влияющих на жесткость артериальной стенки у пациентов 60 лет и старше с АГ. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс повышается: при наличии ОГ – на 0,31 ед. (95 %-ный ДИ [0,09; 0,50],  $p = 0,0003$ ), снижении результата по краткой шкале оценки питания  $\leq 23,5$  баллов – на 0,21 ед. (95 %-ный ДИ [0,01; 0,41],  $p = 0,04$ ), скорости ходьбы  $< 0,8$  м/с – на 0,25 ед. (95 %-ный ДИ [0,05; 0,46],  $p = 0,02$ ), низком уровне физической активности – на 0,39 ед. (95 %-ный ДИ [0,15; 0,64],  $p = 0,001$ ).

Повышенная жесткость артериальной стенки относится к независимым факторам ССЗ, и показатель СЛСИ выше 10 единиц рекомендовано применять для отбора пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [144]. На основе полученных научных результатов мы предлагаем результат СЛСИ 10 единиц и

выше использовать для отбора пациентов с ССА у лиц в возрасте 60 лет и старше с АГ.

## Заключение

Растущее количество доказательств показывает необходимость оценки гериатрического статуса у людей 60 лет и старше. Изучение механизмов формирования и прогрессирования гериатрических синдромов и, в частности, синдрома старческой астении является приоритетным в связи с необходимостью принятия мер по профилактике функционального спада.

В рамках диссертационного исследования был проведен скрининг пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертензией для определения групп участников исследования согласно их гериатрическому статусу. Выполнялась комплексная гериатрическая оценка с определением функционального и когнитивного статуса пациентов с детальной оценкой имеющихся гериатрических синдромов. Достоверность полученных результатов определялась достаточным количеством обследованных пациентов и современными методами диагностики с определением лабораторных показателей, оценки жесткости артериальной стенки с измерением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Результаты исследования продемонстрировали увеличение средних показателей жесткости артериальной стенки в зависимости от гериатрического статуса пациентов, с наибольшими показателями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в группе пациентов с синдромом старческой астении, а также выявлены обратные взаимосвязи показателя жесткости артериальной стенки и мобильности пациентов, показателей оценки питания по краткой шкале питания, когнитивных функций. Связь повышенной жесткости артериальной стенки и таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как избыточная масса тела, сахарный диабет, гиподинамия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, отмечена исключительно в группе пациентов без синдрома старческой астении. Отрицательная корреляционная связь показателя жесткости артериальной стенки и ИМТ в группах пациентов с преастенией и синдромом старческой астении отражает, по нашему мнению, отличительные особенности синдрома старческой астении, основным компонентом которого становится саркопения. Полученные данные о параметре жесткости артериальной стенки в группах сравнения и

ассоциациях показателя сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с мобильностью, физическим и когнитивным функционированием у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией могут свидетельствовать о сосудистых механизмах формирования гериатрических синдромов. Ортостатическая гипотензия, возраст-ассоциированное состояние и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, тесно связана с жесткостью артериальной стенки. Рост доли лиц пожилого и старческого возраста создает необходимость дополнительных исследований в этой группе с оценкой гериатрического статуса и выделения групп ослабленных пациентов для определения мишеней воздействия и продления самостоятельного функционирования.

## Выводы

У пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертензией:

1) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс статистически значимо выше в группе пациентов с синдромом старческой астении по сравнению с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом в группе пациентов без синдрома старческой астении ( $10,4 \pm 1,7$  ед. и  $9,4 \pm 1,0$  ед. соответственно,  $p = 0,0007$ ); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в группе пациентов с преастенией выше, чем в группе пациентов без синдрома старческой астении, однако различия показателей сердечно-лодыжечного сосудистого индекса не достигали статистической значимости ( $9,8 \pm 1,3$  ед. и  $9,4 \pm 1,0$  ед. соответственно,  $p = 0,36$ ); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс  $\geq 10$  единиц с чувствительностью 58 % и специфичностью 73 %, позволяет выявить пациентов с вероятным синдромом старческой астении;

2) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс взаимосвязан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; в присутствии синдрома старческой астении меняется взаимосвязь с некоторыми из них:

– в группе пациентов без синдрома старческой астении сердечно-лодыжечный сосудистый индекс положительно взаимосвязан с общим холестерином ( $r = 0,322$  ( $p = 0,022$ )) и выше у пациентов с индексом массы тела  $25 \text{ кг/м}^2$  и более, с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, гипергликемией, аналогичной взаимосвязи при синдроме старческой астении и преастении не выявлено;

– в группе пациентов с синдромом старческой астении и с преастенией сердечно-лодыжечный сосудистый индекс отрицательно взаимосвязан с индексом массы тела ( $r = -0,416$ ,  $p = 0,003$  и  $r = -0,343$ ,  $p = 0,015$  соответственно);

– сердечно-лодыжечный сосудистый индекс обратно взаимосвязан с уровнем физической активности, независимо от наличия или отсутствия синдрома старческой астении, преастении;

3) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс отрицательно взаимосвязан со скоростью ходьбы ( $r = -0,311$ ,  $p = 0,0001$ ), со статусом питания ( $r = -0,244$ ,  $p =$

0,003), с ортостатической гипотензией ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,004$ ); в группе пациентов с преастицией сердечно-лодыжечный сосудистый индекс отрицательно взаимосвязан с динамометрией ( $r = -0,336$ ,  $p = 0,02$ );

4) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс отрицательно взаимосвязан с когнитивным статусом по данным краткой шкалы оценки психического статуса; взаимосвязи сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с депрессией по данным гериатрической шкалы депрессии выявлено не было.

## **Практические рекомендации**

Целесообразно проводить оценку сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией для скрининга синдрома старческой астении. Пороговый уровень показателя сердечно-лодыжечный сосудистый индекс 10 и выше единиц использовать для отбора пациентов с вероятным синдромом старческой астении с целью дальнейшего проведения комплексной гериатрической оценки.

Выявленная независимая ассоциация повышенной жесткости артериальной стенки с низким уровнем физической активности, низкой скоростью ходьбы, недостаточностью питания у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертонией позволяет рекомендовать коррекцию этих факторов для профилактики развития и прогрессирования синдрома старческой астении.

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса может эффективно использоваться в клинической практике для динамического наблюдения и мониторинга гериатрического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертонией.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении возрастных, гендерных особенностей взаимосвязи показателей жесткости артериальной стенки в группах с различной тяжестью синдрома старческой астении с показателями физического, функционального и когнитивного статуса, влияющих на прогноз – скорость ходьбы, статус питания, когнитивные функции, а также корректирующих возможностей немедикаментозных и медикаментозных вмешательств в проспективных исследованиях.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	–	артериальная гипертония
АГТ	–	антигипертензивная терапия
АД	–	артериальное давление
АК	–	антагонисты кальция
АПФ	–	ангиотензинпревращающий фермент
АТ I	–	ангиотензин I
АТ II	–	ангиотензин II
АФК	–	активные формы кислорода
БРА II	–	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВКМ	–	внеклеточный матрикс
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГМК	–	гладкомышечные клетки
ГС	–	гериатрический синдром/гериатрические синдромы
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
иАПФ	–	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	–	интерлейкин-6
ИМТ	–	индекс массы тела
кбСПВ	–	каротидно-бедренная скорость пульсовой волны
КБТФФ	–	краткая батарея тестов физического функционирования
КГО	–	комплексная гериатрическая оценка
КПГ	–	конечные продукты гликирования
КТ	–	компьютерная томография
КШОПС	–	краткая шкала оценки психического статуса
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛПВП	–	липопротеиды высокой плотности

ЛПИ	–	лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
ММП	–	матриксные металлопротеиназы
ОГ	–	ортостатическая гипотензия (гипотония)
ОТ	–	окружность талии
ОХС	–	общий холестерин
ОШ	–	отношение шансов
ПД	–	пульсовое давление
плСПВ	–	плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
РААС	–	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	–	систолическое артериальное давление
сбСПВ	–	сердечно-бедренная скорость пульсовой волны
СД	–	сахарный диабет
СЛСИ	–	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
СПВ	–	скорость пульсовой волны
ССА	–	синдром старческой астении
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	–	сердечно-сосудистая система
ФНО- $\alpha$	–	фактора некроза опухоли альфа
ХНИЗ	–	хронические неинфекционные заболевания
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	Электрокардиограмма
AI	–	Augmentation Index (Индекс аугментации)
CAVI	–	Cardio-Ankle Vascular Index (Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)
CaMKII	–	Calmodulin-Dependent Protein Kinase II (кальмодулин-зависимая киназа II)
GDS-15	–	Geriatric Depression Scale – 15 (Гериатрическая шкала

депрессии – 15)

- GLM – General Linear Model (Общая линейная модель)
- MCP-1 – Monocyte Chemotactic Protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин)
- MMSE – Mini Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)
- MNA – Mini Nutritional Assessment (Краткая шкала оценки питания)
- NF- $\kappa$ B – Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells (ядерный фактор каппа-би)
- NO – Nitric Oxide (оксид азота)
- NOS – Nitrogen Oxide Synthase (синтетаза оксида азота)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов, С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–14. – DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Васюк, Ю. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4–19. – DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
3. Заирова, А. Р. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза, А. Б. Добровольский и др. // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 5–15. – DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181315-15.
4. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов [Текст]: монография / [Милягин В. А. и др.]; Департамент Смоленской обл. по здравоохранению, ГБОУ ВПО «Смоленская гос. мед. акад.». – Смоленск: Смоленская гор. тип., 2012. – 223 с.: ил., табл. – С. 224.
5. Остапенко, В. С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30 / Остапенко Валентина Сергеевна; [Место защиты: Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова]. – М., 2017. – 157 с.: ил.
6. Стражеско, И. Д. Ренин-ангиотензин альдостероновая система и старение сосудов / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская и др. // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 7. – С. 78–84.

7. Ткачева, О. Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина и др. // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46. – DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
8. Турушева, А. В. Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана / А. В. Турушева, Ю. В. Котовская, Е. В. Фролова и др. // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 258–266. – DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266.
9. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. X, № 1. – С. 3–30.
10. Шеффе, Г. Дисперсионный анализ [Текст] / Перевод с англ. Б. А. Севастьянова, В. П. Чистякова. – 2-е изд. – М.: Наука, 1980. – 512 с.
11. Abbatecola, A. M. Pulse wave velocity is associated with muscle mass decline: Health ABC study / A. M. Abbatecola, P. Chiodini, C. Gallo et al. // Age (Dordrecht, Netherlands). – 2012. – Vol. 34, no. 2. – P. 469–478. – DOI: 10.1007/s11357-011-9238-0.
12. Abellan van Kan, G. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force / G. Abellan van Kan, Y. Rolland, S. Andrieu et al. // The Journal of Nutrition, Health & Aging. – 2009. – Vol. 13, no. 10. – P. 881–889. – DOI: 10.1007/s12603-009-0246-z.
13. Abellan van Kan, G. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice / G. Abellan van Kan, Y. Rolland, H. Bergman et al. // The Journal of Nutrition, Health & Aging. – 2008. – Vol. 12, no. 1. – P. 29–37. – DOI: 10.1007/BF02982161.

14. Adams, K. F. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old / K. F. Adams, A. Schatzkin, T. B. Harris et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, no. 8. – P. 763–778. – DOI: 10.1056/NEJMoa055643.
15. Afilalo, J. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults / J. Afilalo, K. P. Alexander, M. J. Mack et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – P. 747–762. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.070.
16. Afilalo, J. Role of frailty in patients with cardiovascular disease / J. Afilalo, S. Karunanathan, M. J. Eisenberg et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 103. – P. 1616–1621. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.375.
17. Aguayo, G. A. Agreement between 35 published frailty scores in the general population / G. A. Aguayo, A. F. Donneau, M. T. Vaillant et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 2017. – Vol. 186, no. 4. – P. 420–434. – DOI: 10.1093/aje/kwx061.
18. AlGhatrif, M. The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging / M. AlGhatrif & E. G. Lakatta // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 17, no. 2. – P. 12. – DOI: 10.1007/s11906-014-0523-z.
19. Alhusban, A. Secondary prevention of stroke in the elderly: A review of the evidence / A. Alhusban & S. C. Fagan // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 9, no. 3. – P. 143-152. – DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.002.
20. Alvarez-Bueno, C. Arterial stiffness and cognition among adults: A systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies / Celia Alvarez-Bueno, Pedro G Cunha, Vicente Martinez-Vizcaino et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, no. 5. – P. e014621. – DOI: 10.1161/JAHA.119.014621.
21. Angulo, J. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults / J. Angulo, M. El Assar &

- L. Rodríguez-Mañas // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2016. – Vol. 50. – P. 1–32. – DOI: 10.1016/j.mam.2016.06.001.
22. Aoki, M. The association between impaired perception of verticality and cerebral white matter lesions in the elderly patients with orthostatic hypotension / M. Aoki, K. Tanaka, T. Wakaoka et al. // *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*. – 2013. – Vol. 23, no. 2. – P. 85–93. – DOI: 10.3233/VES-130479.
23. Aprahamian, I. Hypertension and frailty in older adults / I. Aprahamian, E. Sasaki, M. F. Dos Santos et al. // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2018. – Vol. 20, no. 1. – P. 186–192. – DOI: 10.1111/jch.13135.
24. Arnold, A. C. Brain renin-angiotensin system in the nexus of hypertension and aging / A. C. Arnold, P. E. Gallagher & D. I. Diz // *Hypertens Research*. – 2013. – Vol. 36, no.1. – P. 5–13. – DOI: 10.1038/hr.2012.161.
25. Arnold, A. C. Current concepts in orthostatic hypotension management / A. C. Arnold, C. Shibao // *Current Hypertension Reports*. – 2013. – Vol. 15, no. 4. – P. 304–312. – DOI: 10.1007/s11906-013-0362-3.
26. Aronow, W. S. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension / W. S. Aronow, J. L. Fleg, C. J. Pepine et al. // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2011. – Vol. 5, no. 4. – P. 259–352. – DOI: 10.1016/j.jash.2011.06.001.
27. Baztán, J. J. Frailty, functional decline and mortality in hospitalized older adults / J. J. Baztán, M. de la Puente & A. Socorro // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2017. – Vol. 17, no. 4. – P. 664–666. – DOI: 10.1111/ggi.12925.

28. Beard, J. R. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing / J. R. Beard, A. Officer, I. A. de Carvalho et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2145–2154. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
29. Beckett, N. S. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, no. 18. – P. 1887–1898. – DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
30. Benetos, A. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period / A. Benetos, C. Adamopoulos, J. M. Bureau et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, no. 10 – P. 1202–1207. – DOI: 10.1161/hc1002.105135.
31. Benetos, A. Hypertension management in older and frail older patients / A. Benetos, M. Petrovic & T. Strandberg // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, no. 7. – P. 1045–1060. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
32. Benetos, A. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study / Benetos, G. Watfa, O. Hanon et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2012. – Vol. 13, no. 3. – P. 239–243. – DOI: 10.1016/j.jamda.2010.08.014.
33. Berkmortel, F. W. P. J. van den. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness / F. W. P. J. van den Berkmortel, H. Wollersheim, H. van Langen et al. // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 62, no. 7. – P. 235–241.
34. Biskupiak, J. E. Prevalence of high-risk cardiovascular conditions and the status of hypertension management among hypertensive adults 65 years and older in the United States: analysis of a primary care electronic medical records database / J. E. Biskupiak, J. Kim, H. Phatak et al. // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2010. – Vol. 12, no. 12. – P. 935–944. – DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00362.x.

35. Bochenek, M. L. Endothelial cell senescence and thrombosis: Ageing clots / M.L. Bochenek, E. Schütz & K. Schäfer // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 147. – P. 36–45. – DOI: 10.1016/j.thromres.2016.09.019.
36. Boutin, E. Interrelations between body mass index, frailty, and clinical adverse events in older community-dwelling women: The EPIDOS cohort study / E. Boutin, P. A. Natella, A. M. Schott et al. // *Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 37, no. 5. – P. 1638–1644. – DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.023.
37. Bozzali, M. Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution / M. Bozzali, A. Padovani, C. Caltagirone et al. // *Current medicinal chemistry*. – 2011. – Vol. 18, no. 16. – P. 2452–2458. – DOI: 10.2174/092986711795843263.
38. Bramwell, J. C. The velocity of the pulse wave in man / J. C. Bramwell & A. V. Hill // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. – 1922. – Vol. 93. – P. 298–306. – DOI: 10.1098/rspb.1922.0022.
39. Brown, K. A. Effect of aging, MnSOD deficiency, and genetic background on endothelial function: evidence for MnSOD haploinsufficiency / K. A. Brown, S. P. Didion, J. J. Andresen et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27, no. 9. – P. 1941–1946. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.146852.
40. Buford, T. W. Hypertension and aging / T. W. Buford // *Ageing Research Reviews*. – 2016. – Vol. 26. – P. 96–111. – DOI: 10.1016/j.arr.2016.01.007.
41. Burton, D. G. Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells / D. G. Burton, H. Matsubara & K. Ikeda // *Experimental Gerontology*. – 2010. – Vol. 45, no. 11. – P. 819 – 824. – DOI: 10.1016/j.exger.2010.07.005.
42. Buta, B. J. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments / B. J. Buta, J. D. Walston, J. G. Godino et al. // *Ageing Research Reviews*. – 2016. – Vol. 26. – P. 53–61. – DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.003.

43. Carmeli, E. Frailty and primary sarcopenia: A review / E. Carmeli // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 1020. – P. 53–68. – DOI: 10.1007/5584\_2017\_18.
44. Castrejón-Pérez, R. C. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: A population-based, cross-sectional study of Mexican older adults / R. C. Castrejón-Pérez, L. M. Gutiérrez-Robledo, M. Cesari et al. // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2016. – Vol. 17, no. 6. – P. 925–930. – DOI: 10.1111/ggi.12805.
45. Chaves, P. H. Subclinical cardiovascular disease in older adults: Insights from the cardiovascular health study / P. H. Chaves, L. H. Kuller, D. H. O’Leary et al. // *The American Journal of Geriatric Cardiology*. – 2004. – Vol. 13, no. 3. – P. 137–151. – DOI: 10.1111/j.1076-7460.2004.02120.x.
46. Chesterton, L. J. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness / L. J. Chesterton, M. K. Sigrist, T. Bennett et al. // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2005. – Vol. 20, no. 6. – P. 1140–1147. – DOI: 10.1093/ndt/gfh808.
47. Chobanian, A. V. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42, no. 6. – P. 1206–1252. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
48. Chuang, S. Y. Protective effect of calcium channel blockers against frailty in older adults with hypertension / S.-Y. Chuang, W.-H. Pan, H.-Y. Chang et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2016. – Vol. 64, no. 6. – P. 1356–1358. – DOI: 10.1111/jgs.14155.
49. Cieza, A. Rethinking disability / A. Cieza, C. Sabariego, J. Bickenbach et al. // *BMC Medicine*. – 2018. – Vol. 16, no. 1. – P. 14. – DOI: 10.1186/s12916-017-1002-6.

50. Clegg, A. Frailty in elderly people / A. Clegg, J. Young, S. Iliffe et al. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 752–762. – DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
51. Collard, R. M. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard, H. Boter, R. A. Schoevers et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, no. 8. – P. 1487–1492. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
52. Corrà, U. The metabolic exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes (MECKI) score and prognosis in heart failure. A validation study / U. Corrà, P. Agostoni, A. Giordano et al. // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 203. – P. 1067–1072. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.075.
53. Cruz-Jentoft, A. J. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) / A. J. Cruz-Jentoft, F. Landi, S. M. Schneider et al. // *Age Ageing*. – 2014. – Vol. 43, no. 6. – P. 748–759. – DOI: 10.1093/ageing/afu115.
54. Cruz-Jentoft, A. J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer et al. // *Age Ageing*. – 2010. – Vol. 39, no. 4. – P. 412–423. – DOI: 10.1093/ageing/afq034.
55. Damluji, A. A. Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health and Aging Trends Study / A. A. Damluji, S.-E. Chung, Q.-L. Xue et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab468.
56. Davies, B. Relationship between sarcopenia and frailty in the Toledo study of healthy aging: A population based cross-sectional study / B. Davies, F. García, I. Ara et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2018. – Vol. 19, no. 4. – P. 282–286. – DOI: 10.1016/j.jamda.2017.09.014.
57. Davies, H. A. Oxidative stress alters the morphology and toxicity of aortic medial amyloid / H. A. Davies, M. M. Phelan, M. C. Wilkinson et al. //

- Biophysical Journal. – 2015. – Vol. 109, no. 11. – P. 2363–2370. – DOI: 10.1016/j.bpj.2015.10.034.
58. Degens, H. The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting / H. Degens // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2010. – Vol. 20, no. 1. – P. 28–38. – DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.01018.x.
59. Dent, E. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions / E. Dent, F. C. Martin, H. Bergman et al. // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 1376–1386. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31785-4.
60. Dernellis, J. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects / J. Dernellis & M. Panaretou // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, no. 3. – P. 426–431. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93.
61. Després, J. P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk / J. P. Després, I. Lemieux, J. Bergeron et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28, no. 6. – P. 1039–1049. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159228.
62. Doonan, R. J. The effect of smoking on arterial stiffness / R. J. Doonan, A. Hausvater, C. Scallan et al. // *Hypertension Research*. – 2010. – Vol. 33, no. 5. – P. 398–410. – DOI: 10.1038/hr.2010.25.
63. Doulougou, B. Factors associated with hypertension prevalence, awareness, treatment and control among participants in the International Mobility in Aging Study (IMIAS) / B. Doulougou, F. Gomez, B. Alvarado et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – Vol. 30, no. 2. – P. 112–119. – DOI: 10.1038/jhh.2015.30.
64. Duivenvoorden, R. Surrogate markers in clinical trials – challenges and opportunities / R. Duivenvoorden, E. de Groot, E. S. Stroes et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 206, no. 1. – P. 8–16. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.009.

65. Elosua-Bayés, M. Association of classic cardiovascular risk factors and lifestyles with the cardio-ankle vascular index in a general mediterranean population / M. Elosua-Bayés, R. Martí-Lluch, M. D. M García-Gil et al. // *Revista española de cardiología (English Ed)*. – 2018. – Vol. 71, no. 6. – P. 458–465. – DOI: 10.1016/j.rec.2017.09.011.
66. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol. 285, no. 19. – P. 2486–2497. – DOI:10.1001/jama.285.19.2486.
67. Feng, L. Frailty predicts new and persistent depressive symptoms among community-dwelling older adults: findings from Singapore longitudinal aging study / L. Feng, M. S. Z. Nyunt, L. Feng et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2014. – Vol. 15, no. 1. – P. 76.e7–76.e12. – DOI: 10.1016/j.jamda.2013.10.001.
68. Ferlosio, A. Age-related increase of stem marker expression influences vascular smooth muscle cell properties / A. Ferlosio, G. Arcuri, E. Doldo et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 224, no. 1. – P. 51–57. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.016.
69. Ferreira, I. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam growth and health longitudinal study / I. Ferreira, M. B. Snijder, J. W. R. Twisk et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, no. 6. – P. 2632–2639. – DOI: 10.1210/jc.2003-031619.
70. Ferruzzi, J. Loss of elastic fiber integrity compromises common carotid artery function: Implications for vascular aging / J. Ferruzzi, M. R. Bersi, R. P. Mecham et al. // *Artery Research*. – 2016. – Vol. 14. – P. 41–52. – DOI: 10.1016/j.artres.2016.04.001.

71. Flavahan, S. Local renin-angiotensin system mediates endothelial dilator dysfunction in aging arteries / S. Flavahan, F. Chang & N. A. Flavahan // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 311, no. 3. – P. H849–854. – DOI: 10.1152/ajpheart.00422.2016.
72. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases [Electronic source] / WHA66.10. – Geneva, Switzerland: 27 May, 2013. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/150161/A66\\_R10-en.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/150161/A66_R10-en.pdf).
73. Folstein, M. F. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein & P. R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12, no. 3. – P. 189–198. – DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
74. Forman, D. E. Frailty: a vital sign for older adults with cardiovascular disease / D. E. Forman & K. P. Alexander // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32. – P. 1082–1087. – DOI: 10.1016/j.cjca.2016.05.015.
75. Forouzanfar, M. H. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. H. Forouzanfar, L. Alexander, H. R. Anderson et al. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 2287–2323. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
76. Freeman, R. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman, W. Wieling, F. B. Axelrod et al. // *Auton Neurosci*. – 2011. – Vol. 161, no. 1–2. – P. 46–48. – DOI: 10.1016/j.autneu.2011.02.004.
77. Freeman, R. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman, W. Wieling, F. B. Axelrod et al. // *Clinical*

- Autonomic Research. – 2011. – Vol. 21, no. 2. – P. 69–72. –DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
78. Fukuhara, M. Prediction of cognitive function by arterial stiffness in the very elderly / M. Fukuhara, K. Matsumura, T. Ansai et al. // *Circulation Journal*. – 2006. – Vol. 70, no. 6. – P. 756–761. – DOI: 10.1253/circj.70.756.
79. Gary, R. Evaluation of frailty in older adults with cardiovascular disease: incorporating physical performance measures / R. Gary // *The Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2012. – Vol. 27, no. 2. – P. 120–131. – DOI: 10.1097/JCN.0b013e318239f4a4.
80. Gill, T. M. Assessment of function and disability in longitudinal studies / T. M. Gill // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2010. – Vol. 58 (Suppl. 2). – P. S308–312. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02914.x.
81. Gill, T. M. Trajectories of disability in the last year of life / T. M. Gill, E. A. Gahbauer, L. Han et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, no. 13. – P. 1173–1180. – DOI: 10.1056/NEJMoa0909087.
82. Gill, T. M. Transitions between frailty states among community-living older persons / T. M. Gill, E. A. Gahbauer, H. G. Allore et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166, no. 4. – P. 418–423. – DOI: 10.1001/archinte.166.4.418.
83. Global health and aging [Electronic source] / World Health Organization, 2011. – URL:[http://www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf?ua=1](http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf?ua=1).
84. Go, A. S. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, no 3. – P. e28–e92. – DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
85. Goodpaster, B. H. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC study / B. H. Goodpaster, C. L. Carlson, M. Visser et al. // *Journal of applied physiology*. – 2001. – Vol. 90. – P. 2157–2165. – DOI: 10.1152/jappl.2001.90.6.2157.

86. Gorber, S. C. The accuracy of self-reported smoking: A systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status / S. C. Gorber, S. Schofield-Hurwitz, J. Hardt et al. // *Nicotine and Tobacco Research*. – 2009. – Vol. 11, no. 1. – P. 12–24. – DOI: 10.1093/ntr/ntn010.
87. Gordon, E. H. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis / E. H. Gordon, N. M. Peel, M. Samanta et al. // *Experimental gerontology*. – 2017. – Vol. 89. – P. 30–40. – DOI: 10.1016/j.exger.2016.12.021.
88. Gorelick, P. B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P. B. Gorelick, A. Scuteri, S. E. Black et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, no. 9. – P. 2672–2713. – DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
89. Greenfield, J. R. Modulation of blood pressure by central melanocortinerpic pathways / J. R. Greenfield, J. W. Miller, J. M. Keogh et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, no. 1. – P. 44–52. – DOI: 10.1056/NEJMoa0803085.
90. Greenwald, S. E. Ageing of the conduit arteries / S. E. Greenwald // *The Journal of Pathology*. – 2007. – Vol. 211, no. 2. – P. 157–172. – DOI: 10.1002/path.2101.
91. Gu, Q. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 / Q. Gu, L. Burt, R. Paulose-Ram et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 21, no. 7. – P. 789–798. – DOI: 10.1038/ajh.2008.185.
92. Guigoz, Y. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients / Y. Guigoz, B. J. Vellas & P. J. Garry // *Facts and Research in Gerontology*. – 1994. – Vol. 2. – P. 15–59.

93. Gupta, V. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment / V. Gupta & L. A. Lipsitz // *The American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120, no. 10. – P. 841–847. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.02.023.
94. Guralnik, J. M. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission / J. M. Guralnik, E. M. Simonsick, L. Ferrucci et al. // *Journal of Gerontology*. – 1994. – Vol. 49, no. 2. – P. M85–94. – DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85.
95. Gurina, N. A. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district – the “Crystal” study / N. A. Gurina, E. V. Frolova & J. M. Degryse // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59, no. 6. – P. 980–988. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x.
96. Hahn, A. W. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II / A. W. Hahn, U. Jonas, F.R. Bühler et al. // *FEBS Letters*. – 1994. – Vol. 347, no. 2–3. – P. 178–180. – DOI: 10.1016/0014-5793(94)00531-1.
97. Hanna, I. R. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients / I. R. Hanna & N. K. Wenger // *American Family Physician*. – 2005. – Vol. 71, no. 12. – P. 2289–2296.
98. Harris, D. Malnutrition screening in the elderly population / D. Harris & N. Haboubi // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2005. – Vol. 98, no. 9. – P. 411–414. – DOI: 10.1258/jrsm.98.9.411.
99. Harvey, A. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension / A. Harvey, A. C. Montezano & R. M. Touyz // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2015. – Vol. 83. – P. 112–121. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.011.
100. Harvey, A. Vascular fibrosis in aging and hypertension: Molecular mechanisms and clinical implications / A. Harvey, A. C. Montezano, R. A. Lopes et al. // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32, no. 5. – P. 659–668. – DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.

101. Hasegawa M. Fundamental research on human aortic pulse wave velocity / M. Hasegawa // *Jikeikai Medical Journal*. – 1970. – Vol. 85. – P. 742–760.
102. Hasegawa, M. Clinical estimation of vascular elastic function and practical application / M. Hasegawa & C. Arai // *Connective Tissue*. – 1995. – Vol. 27, no. 2. – P. 149–157.
103. Hausdorff, J. M. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study / J. M. Hausdorff, D. A. Rios & H. K. Edelberg // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2001. – Vol. 82, no. 8. – P. 1050–1056. – DOI: 10.1053/apmr.2001.24893.
104. Haveman-Nies, A. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: The SENECA study / A. Haveman-Nies, L. C. de Groot & W. A. van Staveren // *Age Ageing*. – 2003. – Vol. 32, no. 4. – P. 427–434. – DOI: 10.1093/ageing/32.4.427.
105. Hayashi, K. Effects of aerobic exercise training on the stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men / K. Hayashi, J. Sugawara, H. Komine et al. // *The Japanese Journal of Physiology*. – 2005. – Vol. 55, no. 4. – P. 235–239. – DOI: 10.2170/jjphysiol.S2116.
106. Henskens, L. H. G. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients / L. H. G. Henskens, A. A. Kroon, R. J. van Oostenbrugge et al. // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52, no. 6. – P. 1120–1126. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119024.
107. Higashi, Y. Endothelial dysfunction and hypertension in aging / Y. Higashi, Y. Kihara, K. Noma // *Hypertension Research*. – 2012. – Vol. 35, no. 11. – P. 1039–1047. – DOI: 10.1038/hr.2012.138.
108. Hoogendijk, E. O. Self-perceived met and unmet care needs of frail older adults in primary care / E. O. Hoogendijk, M. E. Muntinga, K. M. van Leeuwen et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2014. – Vol. 58, no. 1. – P. 37–42. – DOI: 10.1016/j.archger.2013.09.001.

109. Horinaka, S. Cardio-ankle vascular index (CAVI) correlates with aortic stiffness in the thoracic aorta using ECG-gated multi-detector row computed tomography / S. Horinaka, H. Yagi, K. Ishimura et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, no. 1. – P. 239–245. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.034.
110. Humm, A. M. Muscle ischaemia in patients with orthostatic hypotension assessed by velocity recovery cycles / A. M. Humm, H. Bostock, R. Troller et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82, no. 12. – P. 1394–1398. – DOI: 10.1136/jnnp-2011-300444.
111. Humphrey, J. D. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis / J. D. Humphrey, E. R. Dufresne & M. A. Schwartz // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. – 2014. – Vol. 15, no. 12. – P. 802–812. – DOI: 10.1038/nrm3896.
112. Husková, Z. Inappropriately high circulating and intrarenal angiotensin II levels during dietary salt loading exacerbate hypertension in Cyp11a1-Ren-2 transgenic rats / Z. Husková, Z. Vanourková, M. Erbanová et al. // *Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 28, no. 3. – P. 495–509. – DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283345d69.
113. Ibata, J. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure / J. Ibata, H. Sasaki, T. Kakimoto et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2008. – Vol. 80, no. 2. – P. 265–270. – DOI: 10.1016/j.diabres.2007.12.016.
114. James, P. A. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter et al. // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 2014. – Vol. 311, no. 5. – P. 507–520. – DOI: 10.1001/jama.2013.284427.
115. Jatoi, N. A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension / N. A. Jatoi, P. Jerrard-Dunne, J.

- Feely et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49, no. 5. – P. 981–985. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338.
116. Jiang, L. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis / L. Jiang, J. Zhang, R. E. Monticone et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, no. 5. – P. 1192–1199. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196840.
117. John, R. Chemical compositions of elastins isolated from aortas and pulmonary tissues of humans of different ages / R. John & J. Thomas // *The Biochemical Journal*. – 1972. – Vol. 127, no. 1. – P. 261–269. – DOI: 10.1042/bj1270261.
118. Joly, L. Influence of thoracic aortic inflammation and calcifications on arterial stiffness and cardiac function in older subjects / L. Joly, D. Mandry, A. Verger et al. // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. – 2016. – Vol. 20, no. 3. – P. 347–354. – DOI: 10.1007/s12603-015-0574-0.
119. Joo, H. J. Different relationship between physical activity, arterial stiffness, and metabolic status in obese subjects / H. J. Joo, S.-A. Cho, J.-Y. Cho et al. // *Journal of Physical Activity & Health*. – 2017. – Vol. 14, no. 9. – P. 716–725. – DOI: 10.1123/jpah.2016-0595.
120. Junius-Walker, U. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions / U. Junius-Walker, G. Onder, D. Soleymani et al. // *European Journal of Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 56. – P. 3–10. – DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.023.
121. Juraschek, S. P. Association of history of dizziness and long-term adverse outcomes with early vs later orthostatic hypotension assessment times in middle-aged adults / S. P. Juraschek, N. Daya, A. M. Rawlings et al. // *JAMA Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 177, no. 9. – P. 1316–1323. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.2937.
122. Kakiyama, T. Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males / T. Kakiyama, J. Sugawara, H. Murakami et al. // *Medicine*

- and Science in Sports and Exercise. – 2005. – Vol. 37, no. 2. – P. 267–271. – DOI: 10.1249/01.mss.0000152733.12578.5a.
123. Kamiya, K. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease / K. Kamiya, N. Hamazaki, Y. Matsue et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25, no. 2. – P. 212–219. – DOI: 10.1177/2047487317735715.
124. Kamiya, K. Prognostic usefulness of arm and calf circumference in patients  $\geq 65$  years of age with cardiovascular disease / K. Kamiya, T. Masuda, Y. Matsue et al. // *The American journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 119, no. 2. – P. 186–191. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.040.
125. Kamiya, K. Quadriceps isometric strength as a predictor of exercise capacity in coronary artery disease patients / K. Kamiya, A. Mezzani, K. Hotta et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21, no. 10. – P. 1285–1291. – DOI: 10.1177/2047487313492252.
126. Kanapuru, B. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty / B. Kanapuru & W. B. Ershler // *The American Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 122, no. 7. – P. 605–613. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.030.
127. Kaplan, N. M. Hypertension in the population at large / N. M. Kaplan, R. G. Victor // In: *Kaplan's Clinical Hypertension*. – 11th ed. – Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2014. – P. 461.
128. Karpman, C. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility / C. Karpman, N. K. Lebrasseur, Z. S. Depew et al. // *Respiratory Care*. – 2014. – Vol. 59, no. 4. – P. 531–537. – DOI: 10.4187/respcare.02688.
129. Kawasaki, T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries / T. Kawasaki, S. Sasayama, S. Yagi et al. // *Cardiovascular Research*. – 1987. – Vol. 21, no. 9. – P. 678–687. – DOI: 10.1093/cvr/21.9.678.
130. Kearney-Schwartz, A. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints / A. Kearney-

- Schwartz, P. Rossignol, S. Bracard et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, no. 4. – P. 1229–1236. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532853.
131. Kelaiditi, E. Is nutrition important to postpone frailty? / E. Kelaiditi, S. Guyonnet & M. Cesari // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18, no. 1. – P. 37–42. – DOI: 10.1097/MCO.000000000000129.
132. Kilic, H. An invasive but simple and accurate method for ascending aorta-femoral artery pulse wave velocity measurement / H. Kilic, S. Yelgec, O. Salih et al. // *Blood Pressure*. – 2013. – Vol. 22, no. 1. – P. 45–50. – DOI: 10.3109/08037051.2012.694255.
133. Kim, M. Age-specific determinants of pulse wave velocity among metabolic syndrome components, inflammatory markers, and oxidative stress / M. Kim, M. Kim, H. J. Yoo et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2018. – Vol. 25, no. 2. – P. 178–185. – DOI: 10.5551/jat.39388.
134. Kirigaya, J. Impact of cardio-ankle vascular index on long-term outcome in patients with acute coronary syndrome / J. Kirigaya, N. Iwahashi, H. Tahakashi et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2020. – Vol. 27, no. 7. – P. 657–668. – DOI: 10.5551/jat.51409.
135. Kitano, H. Systems biology: a brief overview / H. Kitano // *Science*. – 2002. – Vol. 295, no. 5560. – P. 1662–1664. – DOI: 10.1126/science.1069492.
136. Klein, S. Окружность талии и кардиометаболический риск / S. Klein, D. B. Allison, S. B. Heymisfield et al. // *Артериальная гипертензия*. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 187–192.
137. Kobayashi, S. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study / S. Kobayashi, K. Asakura, H. Suga et al. // *Nutrition Journal*. – 2013. – Vol. 12. – P. 164. – DOI: 10.1186/1475-2891-12-164.
138. Kocyigit, S. E. What is the relationship between frailty and orthostatic hypotension in older adults? / S. E. Kocyigit, P. Soysal, E. A. Bulut et al. //

- Journal of Geriatric Cardiology. – 2019. – Vol. 16, no. 3. – P. 272–279. – DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.005.
139. Koizumi, Y. Association between hypertension status and the screening test for frailty in elderly community-dwelling Japanese / Y. Koizumi, Y. Hamazaki, M. Okuro et al. // *Hypertens Research*. – 2013. – Vol. 36, no. 7. – P. 639–644. – DOI: 10.1038/hr.2013.7.
140. Kojima, G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and meta-analysis / G. Kojima // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2015. – Vol. 16, no. 11. – P. 940–945. – DOI: 10.1016/j.jamda.2015.06.025.
141. Kotani, K. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese / K. Kotani, K. Tokunaga, S. Fujioka et al. // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 1994. – Vol. 18, no. 4. – P. 207–212.
142. Kovacic, J. C. Cellular senescence, vascular disease, and aging: Part 1 of a 2-part review / J. C. Kovacic, P. Moreno, V. Hachinski et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, no. 15. – P. 1650–1660. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007021.
143. Kovacic, J. C. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly / J. C. Kovacic, P. Moreno, E. G. Nabel et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, no. 17. – P. 1900–1910. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009118.
144. Kubota, Y. Cardio-ankle vascular index is a predictor of cardiovascular events / Y. Kubota, D. Maebuchi, M. Takei et al. // *Artery Research*. – 2011. – Vol. 5, no. 3. – P. 91–96. – DOI: 10.1016/j.artres.2011.03.005.
145. Kumagai, T. Establishment of the cardio-ankle vascular index in patients with obstructive sleep apnea / T. Kumagai, T. Kasai, M. Kato et al. // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, no. 3. – P. 779–786. – DOI: 10.1378/chest.09-0178.
146. Labra, C. de. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: A systematic review of randomized controlled trials / C. de Labra,

- C. Guimaraes-Pinheiro, A. Maseda et al. // *BMC Geriatrics*. – 2015. – Vol. 15. – P. 154. – DOI: 10.1186/s12877-015-0155-4.
147. Larsson, A. Lactadherin binds to elastin – a starting point for medin amyloid formation? / A. Larsson, S. Peng, H. Persson et al. // *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 13, no. 2. – P. 78–85. – DOI: 10.1080/13506120600722530.
148. Laudisio, A. Use of ACE-inhibitors and quality of life in an older population / A. Laudisio, S. Giovannini, P. Finamore et al. // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. – 2018. – Vol. 22, no. 10. – P. 1162–1166. – DOI: 10.1007/s12603-018-1135-0.
149. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, no. 5. – P. 1236–1241. – DOI: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
150. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. van Bortel et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, no. 21. – P. 2588–2605. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254.
151. Laurent, S. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension / S. Laurent, M. Briet & P. Boutouyrie // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, no. 2. – P. 388–392. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133116.
152. Lawes, C. M. M. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 / C. M. M. Lawes, S. Vander Hoorn & A. Rodgers // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1513–1518. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
153. Lawton, M. P. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living / M. P. Lawton & E.M. Brody // *Gerontologist*. – 1969. – Vol. 9, no. 3. – P. 179–186.
154. Lee, D. H. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study / D. H. Lee, M. H. Ha,

- J. R. Kim et al. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, no. 2. – P. 194–198. – DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.194.
155. Lee, G. B. Dose-response association between smoking cessation and arterial stiffness: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort / G. B. Lee, J. S. Shim & H. C. Kim // *Korean Circulation Journal*. – 2020. – Vol. 50, no. 4. – P. 361–369. – DOI: 10.4070/kcj.2019.0270.
156. Lee, H. Y. Aging and arterial stiffness / H. Y. Lee, B. H. Oh // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74, no. 11. – P. 2257–2262. – DOI: 10.1253/circj. CJ-10-0910.
157. Lee, S. H. Coronary calcification is reversely related with bone and hair calcium: The relationship among different calcium pools in body / S. H. Lee, S. J. Park, K. N. Kim et al. // *J Bone Metab*. – 2016. – Vol. 23, no. 4. – P. 191–197. – DOI: 10.11005/jbm.2016.23.4.191.
158. Lee, S. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults / S. Lee, S. Lee, K. Harada et al. // *Geriatrics & Gerontology International*. – 2017. – Vol. 17, no. 10. – P. 1527–1533. – DOI: 10.1111/ggi.12910.
159. Leong, X. F. Association of elevated blood pressure and impaired vasorelaxation in experimental Sprague-Dawley rats fed with heated vegetable oil / X. F. Leong, M. R. Mustafa, S. Das et al. // *Lipids in Health and Disease*. – 2010. – Vol. 9. – P. 66. – DOI: 10.1186/1476-511X-9-66.
160. Lera, L. Reference values of hand-grip dynamometry and the relationship between low strength and mortality in older Chileans / L. Lera, C. Albala, B. Leyton et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2018. – Vol. 13. – P. 317–324. – DOI:10.2147/CIA.S152946.
161. Levine, D. A. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications / D. A. Levine & K. M. Langa // *Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 8, no. 3. – P. 361–373. – DOI: 10.1007/s13311-011-0047-z.

162. Li, Y. Diurnal variation of arterial stiffness in healthy individuals of different ages and patients with heart disease / Y. Li, M. Cordes, J. I. Recio-Rodriguez et al. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2014. – Vol. 74, no. 2. – P. 155–162. – DOI: 10.3109/00365513.2013.864787.
163. Liao, D. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study / D. Liao, D. K. Arnett, H. A. Tyroler et al. // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34, no. 2. – P. 201–206. – DOI: 10.1161/01.hyp.34.2.201.
164. Lilly, S. M. Arterial compliance across the spectrum of ankle-brachial index: The multiethnic study of atherosclerosis / S. M. Lilly, D. R. Jacobs, R. Kronmal et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233, no. 2. – P. 691–696. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.029.
165. Lim, J. Impact of blood pressure perturbations on arterial stiffness / J. Lim, M. E. Pearman, W. Park et al. // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2015. – Vol. 309, no. 12. – P. 1540–1545. – DOI: 10.1152/ajpregu.00368.2015.
166. Lionakis, N. Hypertension in the elderly / N. Lionakis, D. Mendrinou, E. Sanidas et al. // *World Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 4, no. 5. – P. 135–147. – DOI: 10.4330/wjc.v4.i5.135.
167. Lissner, L. The natural history of obesity in an obese population and associations with metabolic aberrations / L. Lissner, L. Sjöström, C. Bengtsson et al. // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 1994. – Vol. 18, no. 6. – P. 441–447.
168. Liu, Q. Association of aortic stiffness and cognitive decline: A systematic review and meta-analysis / Q. Liu, J. Fang, Ch. Cui et al. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – Vol. 13. – P. 680205. – DOI: 10.3389/fnagi.2021.680205.
169. Mager, D. R. Orthostatic hypotension: pathophysiology, problems, and prevention / D. R. Mager // *Home Healthc Nurse*. – 2012. – Vol. 30, no. 9. – P. 525–530; quiz 530–532. – DOI: 10.1097/NHH.0b013e31826a6805.

170. Mahoney, F. Functional evaluation: the Barthel Index / F. Mahoney & D. Barthel // Maryland State Medical Journal. – 1965. – Vol.14. – P. 61–65.
171. Mallareddy, M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis / M. Mallareddy, C. R. Parikh & A. J. Peixoto // Journal of Clinical Hypertension. – 2006. – Vol. 8, no. 6. – P. 398–403. – DOI: 10.1111/j.1076-7460.2006.05418.x.
172. Mancusi, C. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network / C. Mancusi, M. A. Losi, R. Izzo et al. //European Journal of Preventive Cardiology. – 2018. – Vol. 25, no. 3. – P. 235–243. – DOI: 10.1177/2047487317747498.
173. Marzetti, E. Brand new medicine for an older society / E. Marzetti, T. Sanna, R. Calvani et al. // Journal of the American Medical Directors Association. – 2016. – Vol. 17. – P. 558–559. – DOI: 10.1016/j.jamda.2016.02.024.
174. Materson, B. J. Hypertension in the frail elderly / B. J. Materson, M. Garcia-Estrada & R. A. Preston // Journal of the American Society of Hypertension. – 2016. – Vol. 10, no. 6. – P. 536–541. – DOI: 10.1016/j.jash.2016.03.187.
175. Mattace-Raso, F. U. S. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study / F. U. S. Mattace-Raso, T. J. M. van der Cammen, A. Hofman et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113, no. 5. – P. 657–663. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
176. Mattace-Raso, F. U. S. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam study / F. U. S. Mattace-Raso, A. H. van den Meiracker, W. J. Bos et al. // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25, no. 7. – P. 1421–1426. – DOI: 10.1097/HJH.0b013e32811d6a07.
177. Mills, K. T. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries /

- K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly et al. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, no. 6. – P. 441–450. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
178. Mitchell, G. F. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. / G. F. Mitchell, S.-J. Hwang, R. S. Vasan et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, no. 4. – P. 505–511. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
179. Mitchell, G. F. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: The Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study / G. F. Mitchell, M. A. van Buchem, S. Sigurdsson et al. // *Brain*. – 2011. – Vol. 134 (Pt 11). – P. 3398–3407. – DOI: 10.1093/brain/awr253.
180. Mitka, M. IOM urges more attention by physicians, public on “neglected” hypertension / M. Mitka // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 2010. – Vol. 303, no. 14. – P. 1354–1355. – DOI: 10.1001/jama.2010.358.
181. Miyoshi, T. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi & H. Ito // *Pulse (Basel)*. – 2016. – Vol. 4, no. 1. – P. 11–23. – DOI: 10.1159/000445214.
182. Miyoshi, T. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease / T. Miyoshi, M. Doi, S. Hirohata et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2010. – Vol. 17, no. 3. – P. 249–258. – DOI: 10.5551/jat.1636.
183. Mol, A. Blood pressure drop rate after standing up is associated with frailty and number of falls in geriatric outpatients / A. Mol, L. N. R. Slangen, M. C. Trappenburg et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, no. 7. – P. e014688. – DOI: 10.1161/JAHA.119.014688.
184. Mori, H. Differences and overlap between sarcopenia and physical frailty in older community-dwelling Japanese / H. Mori & Y. Tokuda // *Asia Pacific*

- Journal of Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 28, no. 1. – P. 157–165. – DOI: 10.6133/apjcn.201903\_28(1).0021.
185. Morley, J. E. Frailty consensus: A call to action / J. E. Morley, B. Vellas, G. A. van Kan et al. // Journal of the American Medical Directors Association. – 2013. – Vol. 14, no. 6. – P. 392–397. – DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
186. Mosley, W. J. Epidemiology of hypertension in the elderly / W. J. Mosley & D. M. Lloyd-Jones // Clinics in Geriatric Medicine. – 2009. – Vol. 25, no. 2. – P. 179–189. – DOI:10.1016/j.cger.2009.01.002.
187. Mukai, Y. Inhibition of renin-angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction associated with aging in rats / Y. Mukai, H. Shimokawa, M. Higashi et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22, no. 9. – P. 1445–1450. – DOI: 10.1161/01.atv.0000029121.63691.ce.
188. Najjar, S. S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? / S. S. Najjar, A. Scuteri, E. G. Lakatta // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, no. 3. – P. 454–462. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000177474.06749.98.
189. Najjar, S. S. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore longitudinal study of aging / S. S. Najjar, A. Scuteri, V. Shetty et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51, no. 14. – P. 1377–1383. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.065.
190. Namekata, T. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study / T. Namekata, K. Suzuki, N. Ishizuka et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2011. – Vol. 11. – P. 51. – DOI: 10.1186/1471-2261-11-51.
191. Neves, M. F. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging / M. F. Neves, A. R. Cunha, M. R. Cunha et al. // High Blood Press & Cardiovascular Prevention. – 2018. – Vol. 25, no. 2. – P. 137–145. – DOI: 10.1007/s40292-018-0252-5.

192. Newman, A. B. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty / A. B. Newman, J. S. Gottdiener, M. A. Mcburnie et al. // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2001. – Vol. 56, no. 3. – P. 158–166. – DOI: 10.1093/gerona/56.3.m158.
193. Nichols, M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough et al. // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35, no. 42. – P. 2950–2959. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
194. Niiranen, T. J. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: The Framingham Heart Study / T. J. Niiranen, B. Kalesan, N. M. Hamburg et al. // *Journal of the American Heart Association.* – 2016. – Vol. 5, no. 11. – P. e004271. – DOI: 10.1161/JAHA.116.004271.
195. Nishiwaki, M. Increasing levels of daily physical activity for arterial stiffness reduction in older women: a community-based pilot study / M. Nishiwaki, M. Fujibayashi, C. Nanayama et al. // *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness.* – 2018. – Vol. 58, no. 11. – P. 1701–1709. – DOI: 10.23736/S0022-4707.17.07238-3.
196. Nye, E. R. The effect of blood pressure alteration on the pulse wave velocity / E. R. Nye // *British Heart Journal.* – 1964. – Vol. 26, no. 2. – P. 261–265.
197. Ochi, M. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men / M. Ochi, K. Kohara, Y. Tabara et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 212, no. 1. – P. 327–332. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.026.
198. Odden, M. C. Gait speed as a guide for blood pressure targets in older adults: A modeling study / M. C. Odden, A. E. Moran, P. G. Coxson et al. // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2016. – Vol. 64, no. 5. – P. 1015–1023. – DOI: 10.1111/jgs.14084.
199. Ohara, M. Portable indices for sarcopenia are associated with pressure wave reflection and central pulse pressure: the J-SHIP study / M. Ohara, K.

- Kohara, Y. Tabara et al. // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33, no. 2. – P. 314–322. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000000394.
200. Ohlhorst, S. D. Nutrition research to affect food and a healthy lifespan / S. D. Ohlhorst, R. Russell, D. Bier et al. // *Advances in Nutrition*. – 2013. – Vol. 4, no. 5. – P. 579–584. – DOI: 10.3945/an.113.004176.
201. Okada, Y. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women / Y. Okada, M. M. Galbreath, S. Shibata et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, no. 1. – P. 98–104. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176560.
202. Okamoto, M. Association between novel arterial stiffness indices and risk factors of cardiovascular disease / M. Okamoto, F. Nakamura, T. Musha et al. // *BMC cardiovascular disorders*. – 2016. – Vol. 16, no. 1. – P. 211. – DOI: 10.1186/s12872-016-0389-x.
203. Onder, G. Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle / G. Onder, C. D. Vedova & M. Pahor // *Current Pharmaceutical Design*. – 2006. – Vol. 12, no. 16. – P. 2057–2064. – DOI: 10.2174/138161206777442137.
204. Onder, G. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study / G. Onder, B. W. Penninx, R. Balkrishnan et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 926–930. – DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08024-8.
205. Ong, H. L. Prevalence and associative factors of orthostatic hypotension in older adults: Results from the Well-being of the Singapore Elderly (WiSE) study / H. L. Ong, E. Abdin, E. Seow et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2017. – Vol. 72. – P. 146–152. – DOI: 10.1016/j.archger.2017.06.004.
206. O'Rourke, M. F. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension / M. F. O'Rourke & W.W. Nichols // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, no. 4. – P. 652–658. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8.

207. Ostchega, Y. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older US adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004 / Y. Ostchega, C. F. Dillon, J. P. Hughes et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2007. – Vol. 55, no. 7. – P. 1056–1065. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01215.x.
208. Pamoukdjian, F. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review / F. Pamoukdjian, E. Paillaud, L. Zelek et al. // *Journal of Geriatric Oncology*. – 2015. – Vol. 6, no. 6. – P. 484–496. – DOI: 10.1016/j.jgo.2015.08.006.
209. Pase, M. P. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis / M. P. Pase, A. Herbert, N. A. Grima et al. // *Internal Medicine Journal*. – 2012. – Vol. 42, no. 7. – P. 808–815. – DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02645.x.
210. Patel, A. R. Modestly overweight women have vascular endothelial dysfunction / A. R. Patel, H. Hui, J. T. Kuvin et al. // *Clinical Cardiology*. – 2009. – Vol. 32, no. 5. – P. 269–273. – DOI: 10.1002/clc.20451.
211. Perera, S. Gait speed predicts incident disability: A pooled analysis / S. Perera, K. V. Patel, C. Rosano et al. // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 71, no. 1. – P. 63–71. – DOI: 10.1093/gerona/glv126.
212. Peters, L. L. Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people / L. L. Peters, H. Boter, E. Buskens et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2012. – Vol. 13, no. 6. – P. 546–551. – DOI: 10.1016/j.jamda.2012.04.007.
213. Peters, R. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort / R. Peters, K. J. Anstey, A. Booth et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, no. 33. – P. 3135–3143. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy418.

214. Piepoli, M. F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, no. 29. – P. 2315–2381. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
215. Pinto, C. Mild cognitive impairment: The dilemma / C. Pinto & A. A. Subramanyam // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 51 (Suppl. 1). – P. 44–51.
216. Pinto, E. Blood pressure and ageing / E. Pinto // *Postgraduate Medical Journal*. – 2007. – Vol. 83. – P. 109–114. – DOI: 10.1136/pgmj.2006.048371.
217. Pischon, T. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, no. 20. – P. 2105–2120. – DOI: 10.1056/NEJMoa0803085.DOI: 10.1056/NEJMoa0801891.
218. Podsiadlo, D. The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons / D. Podsiadlo, S. Richardson// *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1991. – Vol. 39, no. 2. – P. 142–148. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
219. Poels, M. M. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: The Rotterdam study / M. M. Poels, M. van Oijen, F. U. Mattace-Raso et al. // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, no. 3. – P. 888–892. – DOI: 10.1161/01.STR.0000257998.33768.87.
220. Prasad, A. M. Calcium/calmodulin-dependent kinase II inhibition in smooth muscle reduces angiotensin II-induced hypertension by controlling aortic remodeling and baroreceptor function / A. M. Prasad, D. A. Morgan,

- D. W. Nuno et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4, no. 6. – P. e001949. – DOI:10.1161/JAHA.115.001949.
221. Pugh, K. G. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging / K. G. Pugh & L. A. Lipsitz // *Neurobiology of Aging*. – 2002. – Vol. 23, no. 3. – P. 421–331. – DOI: 10.1016/s0197-4580(01)00319-0.
222. Rabkin, S. W. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly / S. W. Rabkin // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – Vol. 32, no. 3. – P. 541–549. – DOI: 10.3233/JAD-2012-120757.
223. Randell, A. Elastin microfibril interface-located protein 1, transforming growth factor beta, and implications on cardiovascular complications / A. Randell & N. Daneshtalab // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2017. – Vol. 11, no. 7. – P. 437–448.
224. Rashid, A. K. Cognitive impairment among the elderly Malays living in rural Malaysia / A. K. Rashid, A. M. Azizah & S. Rohana // *The Medical Journal of Malaysia*. – 2012. – Vol. 67, no. 2. – P. 186–189.
225. Ravnskov, U. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review / U. Ravnskov, D. M. Diamond, R. Hama et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, no. 6. – P. e010401. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401.
226. Reesink, K. D. Constitutive interpretation of arterial stiffness in clinical studies: a methodological review / K. D. Reesink & B. Spronck // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2019. – Vol. 316, no. 3. – P. 693–709. – DOI: 10.1152/ajpheart.00388.2018.
227. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials [Electronic source] / European Medicines Agency, 2018. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf).

228. Rockwood, K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight et al. // *Canadian Medical Association Journal*. – 2005. – Vol. 173, no. 5. – P. 489–495. – DOI: 10.1503/cmaj.050051.
229. Rodríguez, A. J. Lower muscle tissue is associated with higher pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis of observational study data / A. J. Rodríguez, M. N. Karim, V. Srikanth et al. // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. – 2017. – Vol. 44, no. 10. – P. 980–992. – DOI: 10.1111/1440-1681.12805.
230. Rodríguez-Rejón, A. I. Prevalence and diagnosis of sarcopenia in residential facilities: A systematic review / A. I. Rodríguez-Rejón, M. D. Ruiz-López, C. Wanden-Berghe et al. // *Advances in Nutrition*. – 2019. – Vol. 10, no. 1. – P. 51–58. – DOI: 10.1093/advances/nmy058.
231. Roger, V. L. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2012 update: A report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, no. 1. – P. e2–e220. – DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
232. Roger, V. L. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2012 update: A report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, no. 1. – P. 188–197. – DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46.
233. Rolland, Y. Body-composition predictors of mortality in women aged  $\geq 75$  y: data from a large population-based cohort study with a 17-y follow-up / Y. Rolland, A. Gallini, C. Cristini et al. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 100, no. 5. – P. 1352–1360. – DOI: 10.3945/ajcn.114.086728.
234. Rong, Y.-D. A cross-sectional study of the relationships between different components of sarcopenia and brachial ankle pulse wave velocity in community-dwelling elderly / Y.-D. Rong, A.-L. Bian, H.-Y. Hu et al. //

- BMC Geriatrics. – 2020. – Vol. 20, no. 1. – P. 115. – DOI: 10.1186/s12877-020-01525-8.
235. Roos, C. M. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice / C. M. Roos, B. Zhang, A. K. Palmer et al. // *Aging Cell*. – 2016. – Vol. 15, no. 5. – P. 973–977. – DOI: 10.1111/accel.12458.
236. Ruggiero, C. High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: The Baltimore longitudinal study of aging / C. Ruggiero, E. J. Metter, V. Melenovsky et al. // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 63, no. 7. – P. 698–706. – DOI: 10.1093/gerona/63.7.698.
237. Safar, M. E. Interaction between hypertension and arterial stiffness / M. E. Safar, R. Asmar, A. Benetos et al. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, no. 4. – P. 796–805. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.
238. Safar, M. E. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk / M. E. Safar, S. Czernichow & J. Blacher // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, no. 4 (Suppl. 2). – P. 109–111. – DOI: 10.1681/ASN.2005121321.
239. Sakuma, K. Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass / K. Sakuma & A. Yamaguchi // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2012. – Vol. 3, no. 2. – P. 77–94. – DOI: 10.1007/s13539-011-0052-4.
240. Sampaio, R. A. C. Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults / R. A. C. Sampaio, P. Y. S. Sampaio, M. Yamada et al. // *Geriatrics & Gerontology International*. – 2014. – Vol. 14 (Suppl. 1). – P. 109–114. – DOI:10.1111/ggi.12206.
241. Sarki, A. M. Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis / A. M. Sarki, C. U. Nduka, S. Stranges et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, no. 50. – P. e1959. – DOI:10.1097/MD.0000000000001959.

242. Sato, Y. Cardio-ankle vascular index predicts post-discharge stroke in patients with heart failure / Y. Sato, A. Yoshihisa, Y. Ichijo et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2021. – Vol. 28, no. 7. – P. 766–775. – DOI: 10.5551/jat.58727.
243. Satoh-Asahara, N. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS) / N. Satoh-Asahara, K. Kotani, H. Yamakage et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 242, no. 2. – P. 461–468. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003.
244. Sawabe, M. Vascular aging: From molecular mechanism to clinical significance / M. Sawabe // *Geriatrics & Gerontology International*. – 2010. – Vol. 10 (Suppl 1). – P. 213–220. – DOI: 10.1111/j.1447-0594.2010.00603.x.
245. Schillaci, G. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease / G. Schillaci, F. Battista, L. Settimi et al. // *Hypertension Research*. – 2015. – Vol. 38, no. 1. – P. 68–73. – DOI: 10.1038/hr.2014.138.
246. Seals, D. R. Stiffening our resolve against adult weight gain / D. R. Seals & P. E. Gates // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, no. 2. – P. 175–177. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000152199.18202.a9.
247. Sell, D. R. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation – a mini-review / D. R. Sell & V. M. Monnier // *Gerontology*. – 2012. – Vol. 58, no. 3. – P. 227–237. – DOI: 10.1159/000334668.
248. Sergi, G. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: The Pro.V.A. study / G. Sergi, N. Veronese, L. Fontana et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65, no. 10. – P. 976–983. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.040.
249. Shahin, Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials / Y. Shahin, J. A. Khan & I. Chetter // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221, no. 1. – P. 18–33. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.

250. Sheikh, J. I. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version / J. I. Sheikh, J. A. Yesavage // *Clinical Gerontologist*. – 1986. – Vol. 5, no. 1. – P. 165–173. – DOI: 10.1300/j018v05n0109.
251. Shirai, K. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2006. – Vol. 13, no. 2. – P. 101–107. – DOI: 10.5551/jat.13.101.
252. Shirai, K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai, N. Hiruta, M. Song et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2011. – Vol. 18, no. 11. – P. 924–938. – DOI: 10.5551/jat.7716.
253. Shirai, K. Contradictory effects of  $\beta$ 1- and  $\alpha$ 1-aderenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)–CAVI independent of blood pressure / K. Shirai, M. Song, J. Suzuki et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2011. – Vol. 18, no. 1. – P. 49–55. – DOI: 10.5551/jat.3582.
254. Sims, T. J. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening / T. J. Sims, L. M. Rasmussen, H. Oxlund et al. // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39, no. 8. – P. 946–951. – DOI: 10.1007/BF00403914.
255. Siriwardhana, D. D. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis / D. D. Siriwardhana, S. Hardoon, G. Rait et al. // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, no. 3. – P. e018195. – DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018195.
256. Son, W.-M. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension / W.-M. Son, K.-D. Sung, J.-M Cho et al. // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24, no. 3. – P. 262–268. – DOI: 10.1097/GME.0000000000000765.

257. Spronck, B. A constitutive modeling interpretation of the relationship among carotid artery stiffness, blood pressure, and age in hypertensive subjects / B. Spronck, M. H. Heusinkveld, W. P. Donders et al. // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2015. – Vol. 308, no. 6. – P. 568–582.
258. Sternäng, O. Factors associated with grip strength decline in older adults / O. Sternäng, C. A. Reynolds, D. Finkel et al. // *Age Ageing*. – 2015. – Vol. 44, no. 2. – P. 269–274. – DOI: 10.1093/ageing/afu170.
259. Stewart, R. Cardiovascular disease and frailty: What are the mechanistic links? / R. Stewart // *Clinical Chemistry*. – 2019. – Vol. 65, no. 1. – P. 80–86. – DOI: 10.1373/clinchem.2018.287318.
260. Strasser, B. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults / B. Strasser, M. Arvandi, E. P. Pasha et al. // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 25, no. 5. – P. 495–502. – DOI: 10.1016/j.numecd.2015.01.002.
261. Stratton, R. J. Disease-related malnutrition: An evidence-based approach to treatment / R. J. Stratton, C. J. Green & M. Elia. – Wallingford: CABI, 2003. – P. 824.
262. Takaki, A. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness / A. Takaki, H. Ogawa, T. Wakeyama et al. // *Circulation Journal*. – 2007. – Vol. 71, no. 11. – P. 1710–1714. – DOI: 10.1253/circj.71.1710.
263. Thomas, F. Visceral obesity is not an independent risk factor of mortality in subjects over 65 years / F. Thomas, B. Pannier, A. Benetos et al. // *Vascular Health and Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – P. 739–745. – DOI:10.2147/VHRM.S49922.
264. Tomiyama, H. Continuous smoking and progression of arterial stiffening: A prospective study / H. Tomiyama, H. Hashimoto, H. Tanaka et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, no. 18. – P. 1979–1987. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.042.

265. Townsend, R. R. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association / R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, no. 3. – P. 698–722. – DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
266. Triantafyllidi, H. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension / H. Triantafyllidi, C. Arvaniti, J. Lekakis et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 22, no. 5. – P. 525–530. – DOI: 10.1038/ajh.2009.35.
267. Tricco, A. C. Use of cognitive enhancers for mild cognitive impairment: protocol for a systematic review and network meta-analysis / A. C. Tricco, C. Soobiah, E. Lillie et al. // *Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 1. – P. 25. – DOI: 10.1186/2046-4053-1-25.
268. Trindade, M. Potential role of endothelin in early vascular aging / M. Trindade, W. Oigman, M. F. Neves // *Current Hypertension Reviews*. – 2017. – Vol. 13, no. 1. – P. 33–40. – DOI: 10.2174/1573402113666170414165735.
269. Vaes, B. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty / B. Vaes, D. Depoortere, G. Van Pottelbergh et al. // *BMC Geriatrics*. – 2017. – Vol. 17, no. 1. – P. 234. – DOI: 10.1186/s12877-017-0626-x.
270. Van Sloten, T. T. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study / T. T. van Sloten, M. T. Schram, K. van den Hurk et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, no. 17. – P. 1739–1747. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.
271. Vermeiren, S. Frailty and the prediction of negative health outcomes: A meta-analysis / S. Vermeiren, R. Vella-Azzopardi, D. Beckwée et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2016. – Vol. 17, no. 12. – P. 1163.e1–1163.e17. – DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.010.

272. Veronese, N. Frailty and risk of cardiovascular diseases in older persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study / N. Veronese, K. Sigeyrsdottir, G. Eiriksdoottir et al. // *Rejuvenation Research*. – 2017. – Vol. 20, no. 6. – P. 517–524. – DOI: 10.1089/rej.2016.1905.
273. Veronese, N. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis / N. Veronese, E. Cereda, B. Stubbs et al. // *Ageing Research Reviews*. – 2017. – Vol. 35. – P. 63–73. – DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.003.
274. Vetrano, D. L. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis / D. L. Vetrano, K. M. Palmer, L. Galluzzo et al. // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, no. 12. – P. e024406. – DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024406.
275. Vigorito, C. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section / C. Vigorito, A. Abreu, M. Ambrosetti et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2017. – Vol. 24, no. 6. – P. 577–590. – DOI: 10.1177/2047487316682579.
276. Vlachopoulos, C. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241, no. 2. – P. 507–532. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
277. Walston, J. D. Frailty: a tale of two concepts / J. D. Walston & K. Bandeen-Roche // *BMC Medicine*. – 2015. – Vol. 13. – P. 185. – DOI: 10.1186/s12916-015-0420-6.
278. Walston, J. Integrating frailty research into the Medical Specialties-Report from a U13 Conference / J. Walston, T. N. Robinson, S. Zieman et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2017. – Vol. 65, no. 10. – P. 2134–2139. – DOI: 10.1111/jgs.14902.

279. Wang, M. Proinflammation: the key to arterial aging / M. Wang, L. Jiang, R. E. Monticone et al. // *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. – 2014. – Vol. 25, no. 2. – P. 72–79. – DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.002.
280. Warwick, J. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over / J. Warwick, E. Falaschetti, K. Rockwood et al. // *BMC Medicine*. – 2015. – Vol. 13. – P. 78. – DOI: 10.1186/s12916-015-0328-1.
281. Watson, N. L. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults / N. L. Watson, K. Sutton-Tyrrell, C. Rosano et al. // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2011. – Vol. 66, no. 12. – P. 1336–1342. – DOI: 10.1093/gerona/qlr119.
282. Whitlock, G. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker et al. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1083–1096. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
283. Wildman, R. P. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults / R. P. Wildman, G. N. Farhat, A. S. Patel et al. // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, no. 2. – P. 187–192. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000152200.10578.5d.
284. Willum-Hansen, T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen, J. A. Staessen, C. Torp-Pedersen et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, no. 5. – P. 664 – 670. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342.
285. Wong, A. K. Angiotensin system-blocking medications are associated with fewer falls over 12 months in community-dwelling older people / A. K.

- Wong, S. R. Lord, D. L. Sturnieks et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2013. – Vol. 61, no. 5. – P. 776–781. – DOI: 10.1111/jgs.12205.
286. Wong, T. Y. Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: implications for prevention / T. Y. Wong, M. S. Massa, A. M. O'Halloran et al. // *Age Ageing*. – 2018. – Vol. 47, no. 5. – P. 714–720. – DOI: 10.1093/ageing/afy080.
287. World population ageing 2017: highlights [Electronic source] / United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2017. – URL: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017\\_Highlights.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf).
288. World report on ageing and health [Electronic source] / World Health Organization, 2015. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf).
289. Wright, J. T. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. T. Wright, J. D. Williamson, P. Whelton et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373, no. 22. – P. 2103–2116. – DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
290. Xu, B. Brain mechanisms of sympathetic activation in heart failure: Roles of the renin angiotensin system, nitric oxide and pro inflammatory cytokines (Review) / B. Xu & H. Li // *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – Vol. 12, no. 6. – P. 7823–7829. – DOI: 10.3892/mmr.2015.4434.
291. Xu, B. Inhibition of human endothelial cell nitric oxide synthesis by advanced glycation end-products but not glucose: relevance to diabetes / B. Xu, Y. Ji, K. Yao et al. // *Clinical Science*. – 2005. – Vol. 109, no. 5. – P. 439–446. – DOI: 10.1042/CS20050183.
292. Xue, Q. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index / Q. Xue, M.-Z Qin, J. Jia et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2019. – Vol. 14. – P. 735–742. – DOI:10.2147/CIA.S195109.

293. Yang, X. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis / X. Yang, J. Lupón, M. T. Vidán et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, no. 23. – P. e008251. – DOI: 10.1161/JAHA.117.008251.
294. Yung, L. M. Bone morphogenetic protein 6 and oxidized low-density lipoprotein synergistically recruit osteogenic differentiation in endothelial cells / L. M. Yung, G. Sanchez-Duffhues, P. Ten Dijke et al. // *Cardiovasc Research*. – 2015. – Vol. 108, no. 2. – P. 278–287. – DOI: 10.1093/cvr/cvv221.
295. Zamboni, M. Health consequences of obesity in the elderly: A review of four unresolved questions / M. Zamboni, G. Mazzali, E. Zoico et al. // *International Journal of Obesity*. – 2005. – Vol. 29, no. 9. – P. 1011–1029. – DOI: 10.1038/sj.ijo.0803005.
296. Zeki Al Hazzouri, A. Arterial stiffness and cognitive function in the elderly / A. Zeki Al Hazzouri & K. Yaffe // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2014. – Vol. 42 (Suppl. 4). – P. 503–514. – DOI: 10.3233/JAD-141563.
297. Zeki Al Hazzouri, A. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: The Health, Aging, and Body Composition study / A. Zeki Al Hazzouri, A. B. Newman, E. Simonsick et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, no. 2. – P. 388–393. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673533.
298. Zhang, Q. Gender-associated factors for frailty and their impact on hospitalization and mortality among community-dwelling older adults: a cross-sectional population-based study / Q. Zhang, H. Guo, H. Gu et al. // *PeerJ*. – 2018. – Vol. 6. – P. 4326. – DOI: 10.7717/peerj.4326.
299. Zhong, W. Pulse wave velocity and cognitive function in older adults / W. Zhong, K. J. Cruickshanks, C. R. Schubert et al. // *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. – 2014. – Vol. 28, no. 1. – P. 44–49. – DOI: 10.1097/WAD.0b013e3182949f06.