

## Синдром старческой астении. Что нужно знать терапевту и кардиологу?

К.Е. Кривошапова<sup>1</sup>, Е.А. Вегнер<sup>2</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

### Аннотация

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению синдрома старческой астении (ССА) или хрупкости, как одного из наиболее актуальных, но при этом малоизученного многофакторного медицинского синдрома. Освещены последние данные по распространенности хрупкости и различным факторам, наиболее часто оказывающим влияние на развитие ССА. Наличие хрупкости рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза и высокого уровня смертности населения. Проанализирована важная роль ССА в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, прогрессировании и осложненном течении по данным различных клинических исследований. Сделан вывод, учитывая тенденцию к увеличению частоты встречаемости ССА среди населения различных стран и неблагоприятного прогноза хрупких пациентов, о необходимости проведения ряда клинических исследований, направленных на разработку мер по первичной и вторичной профилактике, а также эффективных методов лечения ССА. Для поиска литературы использовалась система PubMed.

*Ключевые слова:* синдром старческой астении, хрупкость, распространенность, сердечно-сосудистые заболевания, неблагоприятный прогноз, смертность.

*Для цитирования:* Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении. Что нужно знать терапевту и кардиологу? *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 62–68. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000279

## Frailty syndrome. What physicians and cardiologists need to know?

К.Е. Krivoshapova<sup>1</sup>, Е.А. Vegner<sup>2</sup>, О.Л. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease”, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Kemerovo, Russia

The review presents the data and evidences from recent clinical studies on the frailty syndrome – one of the most relevant clinical syndromes, though not studied well yet. The latest data on the prevalence of frailty and various factors contributing to its onset are reported. The presence of frailty is considered as an independent predictor of poor prognosis and high mortality rate. The role of frailty in the development of cardiovascular diseases, their progression and complicated course has been analyzed using the latest studies. In addition, the tendency towards higher incidence of frailty among the population of different countries and the poor prognosis of frail patients requires a series of clinical studies aimed at developing measures for primary and secondary prevention, as well as effective treatment strategies for frailty. The PubMed was used for a literature review.

*Keywords:* frailty syndrome, frailty, prevalence, cardiovascular diseases, poor prognosis, mortality.

*For citation:* Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Barbarash O.L. Frailty syndrome. What physicians and cardiologists need to know? *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 62–68. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000279

ДИ – доверительный интервал  
ИСА – индекс старческой астении  
КР – коэффициент риска  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов

РФ – Российская Федерация  
ССА – синдром старческой астении  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

«Успешное» старение является одной из основных психологических потребностей современного населения [1]. В данное понятие входят различные факторы – такие как психологическое, физическое и социальное здоровье, мобильность и удовлетворенность жизнью, чувство цели, финансовая стабильность, физическая деятельность, духовность и многие другие. Эта позиция актуальна и для россиян.

Распоряжением Правительства Российской Федерации (РФ) в 2016 г. утверждена Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в период до 2025 г. [2]. В этом документе декларируется потребность в проведении научных исследований в области гериатрии, которые позволили бы планировать объем и характер медицинской помощи лицам старшего возраста. Кроме того, одной из

национальных целей и стратегических задач развития РФ на период до 2024 г., озвученных в мае 2018 г. президентом страны, является повышение ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет (к 2030 г. – до 80 лет), что диктует необходимость формирования определенных подходов к решению проблем людей пожилого и старческого возраста. Тем не менее, до сих пор остается много вопросов относительно причин развития, эффективных подходов к раннему выявлению, первичной и вторичной профилактики различных гериатрических синдромов.

Одним из наиболее актуальных, но при этом малоизученным остается синдром старческой астении (ССА), или хрупкость («frailty»).

В консенсусе международных экспертов 2013 г., получившем название «Призыв к действию», старческая астения

определяется как многофакторный медицинский синдром, характеризующийся снижением силы, выносливости и физиологического функционирования, что приводит к потере резервных функций организма человека при воздействии патологических агентов и способствует развитию зависимости от посторонней помощи [3]. Согласно клиническим рекомендациям по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2018 г., старческая астения – гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящих к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [4]. Британское гериатрическое общество в консенсусе 2014 г. определяет старческую астению как особое состояние здоровья, ассоциированное с процессом старения, при котором несколько систем организма постепенно теряют свои резервные возможности [5]. Преастиения – состояние, предшествующее развитию старческой астении, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно недостаточных для постановки диагноза старческой астении.

Гериатрическая концепция ССА представляет интерес для современного научного общества различных стран мира, учитывая тенденцию последних лет к увеличению продолжительности жизни населения [6–8]. Высокий уровень распространенности ССА может свидетельствовать о необходимости проведения профилактических мероприятий среди населения не только пожилого и старческого, но и среднего возраста, тем более что ССА, несомненно, может быть обратимым на ранних стадиях его развития [9–11]. Основным препятствием для диагностики ССА и преастиении в популяционных исследованиях является отсутствие четких критериев данного синдрома. Благодаря исследованиям L.P. Fried и соавт. изучен фенотип старческой астении, наличие которого прогнозировало развитие неблагоприятных исходов, таких как частые падения и переломы, снижение мобильности и функциональных возможностей, увеличение риска госпитализаций и смерти [12–17]. Тем не менее крупных исследований по изучению распространенности ССА в различных странах мало не только из-за отсутствия четких критериев диагностики, но и социальных, культурных, региональных, политических и многих других различий, которые влияют на развитие и диагностику ССА. Распространенность фенотипа старческой астении ранее наиболее широко изучено в Северной Америке, в последние несколько лет появляются данные для европейских стран [18, 19].

В настоящее время наиболее популярными являются два метода оценки ССА, разработанных на основе моделей развития старческой астении – фенотипической и модели накопления «дефицитов» с расчетом индекса хрупкости [20]. Фенотипическая модель разработана L.P. Fried и соавт. на основании результатов Cardiovascular Health Study – когортного исследования, включившего более 5 тыс. пациентов

в возрасте 65 лет и старше [15, 21]. Данная модель ССА включает сочетание пяти критериев: непреднамеренной потери массы тела минимум на 4,5 кг (10 фунтов) или более 5% от массы тела пациента за прошедший год, доказанного динамометрически снижения силы кисти (минимум на 20% от нормы в зависимости от пола и индекса массы тела), выраженной слабости и повышенной утомляемости, снижения скорости передвижения на 20% и более от нормы [определяется как время ходьбы на расстояние 4,6 м (15 футов), норма рассчитывается в зависимости от пола и роста], низкого уровня физической активности (расход килокалорий для мужчин менее 383 ккал/нед, для женщин – менее 270 ккал/нед). При этом диагноз ССА подтверждается при наличии трех и более симптомов, в случае же присутствия одного или двух из них имеет место старческая преастиения.

В исследовании Cardiovascular Health Study ССА выявлен у 7% пациентов, а преастиения – у 47%. Однако следует отметить, что к ограничениям данного исследования относятся исключение пациентов с такими распространенными среди пожилых людей заболеваниями, как деменция, депрессия, болезнь Паркинсона и инсульт. Несмотря на широкое применение данной модели в различных исследованиях, она является достаточно трудоемкой для реальной клинической практики.

Модель накопления «дефицитов» или индекса старческой астении (ИСА) разработана K. Rockwood и соавт. в рамках когортного исследования Canadian Study of Health and Aging, включившего 10 263 человека, целью которого явилось изучение эпидемиологии деменции среди жителей Канады в возрасте старше 73 лет [22]. В 2004 г. авторы предложили список из 70 пунктов, которые названы «дефицитами», и включили заболевания, симптомы и гериатрические синдромы. ИСА рассчитывается по завершению комплексной оценки как отношение имеющихся у пациента «дефицитов» к их общему числу – чем ближе полученное значение индекса приближается к единице, тем в большей степени выражен ССА [23]. Помимо данных методов, используются модифицированные опросники, направленные на оценку отдельных доменов хрупкости, тесты физической активности и некоторые другие. Недавно проведенный систематический обзор выявил несогласованность результатов скрининга хрупкости с помощью различных методов диагностики [24].

Кроме того, одним из направлений в области диагностики ССА является изучение возможности применения различных рентгенологических методов исследования для выявления саркопении, остеопении, сосудистых кальцификатов, саркопического ожирения, дегенерации шейного отдела позвоночника и атрофии головного мозга как вероятных критериев хрупкости. Данные методы в ранее проведенных клинических исследованиях рассматриваются с точки зрения дополнительного инструмента для раннего выявления пациентов пожилого возраста с высоким риском неблагоприятных исходов на фоне ССА [25, 26].

Распространенность ССА, по данным различных исследований, варьирует в широких пределах и зависит от множества факторов, таких как возраст изучаемой выборки, пол, раса, географические и экономические особенности места проживания, используемые критерии диагностики,

#### Сведения об авторах:

*Вегнер Елена Александровна* – аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1175-0785

*Барбараш Ольга Леонидовна* – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4642-3610

#### Контактная информация:

*Кривошапова Кристина Евгеньевна* – к.м.н., н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», тел.: +7(905)963-40-48, e-mail: ya.kristi89@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2384-5682

уровень физической активности и многих других. Например, в исследовании L.P. Fried и соавт. среди населения старше 65 лет мужчины имели критерии ССА в 31,5%, а женщины – в 68,5% случаев,  $p < 0,001$  [15]. В исследовании M. Cesari и соавт. из 81 участника исследования в возрасте 74,8 ( $\pm 6,8$ ) года 8,8% были хрупкими в соответствии с критериями фенотипической модели [18]. Исследование, посвященное изучению распространенности преастении и астении среди мужчин в возрасте старше 65 лет и влиянию этих феноменов на отдаленный прогноз (12-летнее наблюдение), выявило 4% астеничных и 40% преастеничных участников [27]. ССА чаще всего выявлялся среди афроамериканцев (6,6%) и азиатов (5,8%). У представителей белой расы он выявлен только в 3,8%. Риск смерти при этом у хрупких мужчин был выше [95% доверительный интервал (ДИ) 1,51–3,79,  $p = 0,01$ ]. Значимые корреляции между хрупкостью и высоким риском смерти были выше у более молодых мужчин ( $p = 0,01$ ), однако и у пожилых мужчин наличие ССА было связано с повышением риска смерти. В исследовании здоровых женщин в возрасте от 70 до 79 лет хрупкость выявлена у 11,3% [16]. В исследованиях, посвященных оценке риска остеопоротических переломов среди женщин в возрасте старше 69 лет, выявлено 16,3% хрупких пациенток [13, 14].

В данных исследованиях у хрупких женщин был более высоким риск развития инвалидности [отношение шансов (ОШ) 2,2–2,8], различных переломов [коэффициент риска (КР) 1,4–1,5], переломов бедра [относительный риск (ОР) 1,7–1,8] и смертности (ОР 2,4–2,7),  $p < 0,001$ .

В ряде других исследований получены еще более высокие показатели распространенности ССА. В одном из эпидемиологических исследований латиноамериканской популяции пожилых людей (старше 70 лет) выявлено 20% хрупких пациентов [28]. В исследовании В.А. Mohr и соавт. среди населения в возрасте от 70 до 79 лет хрупкость выявлена в 11% случаев, от 80 до 86 лет – в 36,5% [29]. Тенденция роста заболеваемости населения в последние годы свидетельствует о необходимости более раннего выявления симптомов ССА, так как признаки преастении зачастую встречаются среди населения средней возрастной категории (от 44 до 60 лет), но количество таких работ ограничено [30–32]. Таким образом, распространенность проявлений старческой астении среди населения варьирует в зависимости от выбранных границ возраста изучаемой выборки, пола, расы и ряда других факторов.

Помимо возраста и половой принадлежности, одними из важных факторов, определяющих частоту выявления ССА, являются социально-экономические условия и образ жизни людей. Так, в 2004 г. Европейским союзом проведено мультидисциплинарное исследование, включившее население из 10 стран, таких как Австрия, Дания, Франция, Германия, Греция, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Швейцария [33]. Из 18 227 участников исследования в возрасте от 50 лет и старше отсутствие хотя бы одного критерия хрупкости оказалось только у 9% населения. Среди населения среднего возраста 4,1% были хрупкими, а у 37,4% выявлены критерии прехрупкости. Женщины в изучаемой выборке чаще страдали хрупкостью и прехрупкостью (5,2 и 42% соответственно,  $p < 0,001$ ), чем мужчины (2,9 и 32,7% соответственно,  $p < 0,001$ ). В группе старше 65 лет 17% населения были хрупкими и 42,3% – прехрупкими. Женщины были хрупкими в 21% и прехрупкими – в 42,7% случаев. Мужчины в 11,9% были хрупкими и в 41,9% случаев – прехрупкими ( $p < 0,001$ ). Среди населения в возрасте старше 65 лет хрупкость оказалась наиболее распространенной в Южной Европе (21% – в Испании, 14,3% – в Италии, 11,3% – в Гре-

ции, 9,3% – во Франции), тогда как во всех других странах она была ниже 9%. Прехрупкость также наиболее часто встречалась в Испании (53,7%), Италии (48,8%) и Греции (45,8%). Не выявлено различий в распространенности ССА по полу, уровню образования, профессии, семейному положению или месту жительства. Таким образом, частота выявления ССА увеличивалась с возрастом и была выше у лиц с депрессией, инвалидностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и поражением центральной нервной системы.

В одном из исследований E.G. Lewis и соавт. проводили анализ распространенности ССА среди населения стран с низким и средним уровнем дохода с использованием критериев фенотипической модели [34]. Распространенность фенотипа хрупкости, рассчитанная по полным данным для 196 участников, составила 9,25%. Однако исследования, оценивающие распространенность хрупкости в странах с различным уровнем дохода населения, единичны, что подтверждает необходимость проведения дополнительных эпидемиологических исследований в данной области.

Уровень приверженности населения к физической активности, по данным различных исследований, влияет на развитие прехрупкости и хрупкости. Последнее крупное исследование S. Haider и соавт. по изучению уровня приверженности к физической активности и распространенности ССА среди населения старше 65 лет проводилось в 11 европейских странах на основании данных исследования SHARE и ATHIS (Австрия, Чешская Республика, Дания, Эстония, Франция, Германия, Италия, Люксембург, Словения, Испания и Швеция) [35]. Средний возраст изучаемой выборки составил 73,8 ( $\pm 6,7$ ) года, из них 45,9% – мужчины. Самая низкая приверженность к физическим нагрузкам выявлена среди населения Италии (65% – 0 мин/нед). Самая высокая приверженность к физической активности наблюдалась в Дании (54,6% – более 150 мин/нед, 31% – более 300 мин/нед) и Швеции (54,1% – более 150 мин/нед, 30,7% – более 300 мин/нед). При этом в Швеции и Дании обнаружен самый высокий уровень здорового населения (81,3 и 77,8% соответственно), критерии прехрупкости и хрупкости встречались в этих странах наиболее редко (13,6 и 5,1%; 13,9 и 8,4% соответственно). Хрупкость наиболее часто встречалась среди населения Испании и Италии (16,6 и 17,2% соответственно), при этом критерии прехрупкости выявлены у 24 и 21,4% населения данных стран соответственно. Австрия находилась на третьем месте в рейтинге по уровню физической активности, так как половина населения этой страны занимается умеренной физической активностью более 150 мин/нед и около 30% населения – более 300 мин/нед. По распространенности хрупкости среди населения Австрия занимала четвертую позицию и третье место по самому низкому уровню распространенности прехрупкости. По результатам данного исследования выявлена значимая связь между долей населения, выполняющего рекомендации по минимальной аэробной физической активности ( $\geq 150$  мин/нед), и отсутствием критериев прехрупкости и хрупкости ( $r = -0,745$ ,  $p = 0,008$ ). Выявлена также значимая корреляция между долей населения, выполняющего рекомендации по оптимальному уровню аэробной физической активности ( $\geq 300$  мин/нед) и страдающего прехрупкостью или хрупкостью ( $r = -0,691$ ,  $p = 0,019$ ). Данные, полученные в исследовании S. Haider и соавт., подтвердили значимость физической активности для развития прехрупкости и хрупкости среди пожилого населения [35].

К сожалению, патогенетические особенности влияния физической активности населения на риск развития старческой астении до сих пор не изучены, так как большая часть

проведенных исследований ограничилась изучением лишь уровня физической активности и факта наличия старческой астении. Проспективных исследований, оценивающих прогностическую роль физической активности населения в отношении риска развития хрупкости, не проводилось.

Наличие хрупкости рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза и высокого уровня смертности.

В многоцентровом обсервационном исследовании J. Nappo и соавт., которое проводилось среди 382 амбулаторных пациентов со средним возрастом 77,4 ( $\pm 7,9$ ) года во время прохождения осмотра у врачей общей практики, выявлено, что старческая астения явилась одним из факторов, наряду с неврологическими заболеваниями, раком и заболеваниями почек, определяющим более высокий риск развития осложнений и смерти (17,3%) [36]. В исследовании M.H. Lauerma и соавт. оценивались рентгенографические атрибуты старческой астении у 489 пациентов с травмами старше 40 лет [25]. Изменялись множественные маркеры рентгенографической хрупкости: саркопения, остеопения, сосудистые кальцификации, саркопеническое ожирение, эмфизема, объем почек, дегенерация шейного отдела позвоночника и атрофия головного мозга.

В результате исследования выявлена значимая корреляция между наличием ССА по данным комплексной рентгенографической оценки и неблагоприятным прогнозом (ОР 2,39, 95% ДИ 1,10–5,18,  $p=0,03$ ).

В проспективном исследовании M. Cardona и соавт. среди пациентов старше 65 лет, госпитализированных по разным причинам в стационар, самым значимым независимым предиктором краткосрочной смерти было наличие ССА, при этом риск смерти увеличивался в 2 раза [37].

Согласно результатам различных клинических исследований, пациенты с ССА обладают высокой степенью коморбидности [38]. Старческая астения зачастую сочетается с заболеваниями органов системы дыхания, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и раковыми образованиями различной локализации. Однако наиболее часто пациенты с ССА страдают ССЗ. Возможно, в основе этих состояний лежат общие факторы риска и патофизиологические механизмы. Так, в исследовании N. Vegopese и соавт. выявлен повышенный риск развития ССЗ среди хрупких (ОР 1,70, 95% ДИ 1,18–2,45, 66%) и прехрупких пациентов (ОР 1,23, 95% ДИ 1,07–1,36, 67%) по сравнению с пациентами без признаков хрупкости [39]. Авторы исследования на основании полученных результатов пришли к выводу, что хрупкость представляет собой независимый фактор риска развития ССЗ среди пожилых людей.

В исследовании N.A. Ricci и соавт. из 761 участника 9,7% были хрупкими, 48% – прехрупкими и 42,3% не имели признаков хрупкости [40]. Наиболее распространенным фактором риска ССЗ у участников этого исследования была артериальная гипертензия (84,4%). Среди пациентов с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска выявлена наиболее высокая частота встречаемости хрупкости и прехрупкости ( $p=0,005$ ). Сахарный диабет 2-го типа был также более распространен, по данным этого исследования, среди хрупких и прехрупких пациентов ( $p\leq 0,001$ ).

В другом клиническом исследовании выявлено, что среди хрупких пациентов со средним возрастом 74,5 ( $\pm 7,5$ ) лет чаще встречается повышение артериального давления в течение суток ( $p=0,02$ ), низкий уровень липопротеинов высокой плотности ( $p=0,03$ ) и абдоминальное ожирение ( $p=0,04$ ) по сравнению с пациентами без признаков хрупкости соответствующего возраста [41]. Таким образом, ССЗ могут быть ассоциированы с ССА [42].

В настоящее время проведено несколько клинических исследований по изучению прогностической роли хрупкости у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В одном из систематических обзоров 10 исследований с участием 3033 пожилых пациентов, страдающих ХСН, выявлено, что хрупкость, несомненно, имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении риска смертности от различных причин для данной когорты пациентов (ОР 1,70, 95% ДИ 1,41–2,04) [43]. В исследовании J. Afilalo и соавт., куда вошли только пожилые пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью, распространенность хрупкости составила 54% и была достоверно связана с высоким риском смертности от различных причин (ОР 1,6–4,0) [44]. В исследовании D. Costa и соавт. выявлена достоверная связь между хрупкостью и однолетней смертностью пациентов после госпитализации в стационар с острой сердечной недостаточностью (ОР 2,03, 95% ДИ 1,18–3,48,  $p=0,014$ ) [45]. В одном из крупных проспективных исследований, в которое вошли 497 пациентов с сердечной недостаточностью и продолжительностью наблюдения один год, средним возрастом изучаемой выборки 85,2 ( $\pm 7,3$ ) года, 57,5% оказались хрупкими в соответствии с критериями фенотипической модели [46]. Смертность была выше среди пациентов с низкой физической активностью [ОШ 1,64 (1,10–2,45)] и источником [ОШ 1,83 (1,21–2,77)]. Хрупкость была связана с повышенным риском повторных госпитализаций [ОШ 1,66 (1,17–2,36)] и снижением функциональных резервов организма [ОШ 1,67 (1,01–2,79)]. Среди пожилых амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью хрупкость также была связана с повышенным риском смертности в течение одного года, повторными госпитализациями и функциональным снижением ( $p<0,01$ ). Однако до сих пор остается не изученным ряд вопросов по поводу особенностей диагностики ССА у пациентов с сердечной недостаточностью [47]. Большинство ранее проведенных исследований исключало пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые имеют наиболее высокий риск развития ССА [48]. Точные методы диагностики ССА у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью должны быть в первую очередь многофакторны и направлены на раннее выявление в рутинной практике врачами первичного амбулаторного звена здравоохранения [49].

Роль хрупкости в выживаемости и прогнозе пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), активно обсуждается в последние годы. Так, в исследовании A. Patel и соавт. у 3944 пациентов, перенесших инфаркт миокарда в возрасте старше 65 лет, наличие хрупкости определялось с помощью ИСА (модель накопления дефицитов) [50]. Из 1275 пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST (STEMI), 192 (15%) были хрупкими, а среди 2669 пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST (NSTEMI) – были хрупкими 902 (34%). В течение 6 мес показатели смертности от всех причин (STEMI: 13% против 3%, NSTEMI: 13% против 4%) и смертности от ССЗ (STEMI: 6% против 1,4%, NSTEMI: 3,2% против 1,2%) были выше среди хрупких пациентов. ИСА был значимо связан с показателями 6-месячной смертности от всех причин (STEMI: 95% ДИ 1,37–2,22,  $p<0,001$ ; NSTEMI: 95% ДИ 1,40–1,87,  $p<0,001$ ), но не с показателями смертности от ССЗ (STEMI:  $p=0,99$ , NSTEMI:  $p=0,93$ ). Результаты этой работы подтверждаются данными, полученными в другом исследовании, где наличие хрупкости у пациентов старше 75 лет после перенесенного ОКС без подъема сегмента ST ассоциировалось с высоким риском госпитальной смертности (ОШ 4,6, 95% ДИ 1,3–16,8), одномесячной летальности (ОШ 4,7, 95% ДИ

1,7–13,0), увеличением продолжительности госпитализации (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,3–3,7) [51].

В другом исследовании J. Sanchis и соавт. выявили, что среди пациентов старше 65 лет, перенесших ОКС, хрупкость была единственным независимым прогностическим фактором смертности из когорты гериатрических синдромов (КР 1,25, 95% ДИ 1,15–1,36,  $p=0,0001$ ) [52].

В данном исследовании добавление именно показателя хрупкости к клинической прогностической модели повысило ее чувствительность (интегрированный индекс дискриминации 4,0, 95% ДИ 0,8–9,0). Использование показателя хрупкости в рамках этого исследования оказалось более эффективно в отношении прогнозирования риска госпитальной и отдаленной смертности, чем баллы по шкале GRACE. Таким образом, наличие ССА является неблагоприятным фактором для пациентов с ОКС. Оценка критериев хрупкости имеет важную прогностическую роль наряду с другими шкалами у пациентов с ОКС для более точного прогнозирования риска развития осложнений и летальных исходов. Кроме того, наличие ССА среди пожилых пациентов с ОКС, по данным нескольких исследований, является независимым предиктором высокого риска развития геморрагических событий на фоне применения двойной антиагрегантной терапии [53, 54]. При этом низкая приверженность врачей к использованию современных агрессивных методов управления ишемическими и геморрагическими событиями из-за повышенной уязвимости хрупких пациентов не всегда оправдана. Так, в ряде исследований выявлено значимое снижение риска развития ишемических событий среди пожилых хрупких пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне приема пероральной антикоагулянтной терапии без повышения риска развития геморрагических осложнений [55, 56]. Противоречивые результаты данных исследований свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к хрупким пациентам. Высокий риск развития различных осложнений у пациентов, страдающих ССА, также зачастую ассоциирован с полипрагмазией и низкой приверженностью к медикаментозной терапии. Для разрешения данных проблем необходимо проведение дополнительных исследований с целью выявления высокоэффективных методов прогнозирования, профилактики осложнений и повышения приверженности пожилых хрупких пациентов к оптимальной медикаментозной терапии.

Еще одним важным составляющим связи ССА с ССЗ является высокая частота выявления у данной когорты пациентов нарушений ритма сердца, прежде всего ФП. В исследовании G. Pulignano и соавт. наличие ФП у пациентов с ХСН ассоциировалось с ССА независимо от возраста, анемии, депрессии и низкой фракции выброса левого желудочка ( $p<0,001$ ) [57]. Возможность использования ССА как независимого предиктора неблагоприятного прогноза для пациентов с ФП старше 65 лет рассматривается в нескольких последних крупных исследованиях наряду с такими прогностическими шкалами, как CHADS-VASc и HAS-BLED (ОР 4,007, 95% ДИ 2,48–6,48,  $p<0,001$ ) [58, 59]. В одном из последних крупных систематических обзоров результатов 20 исследований, проведенных в период с 2013 по 2017 г., выявлено, что сочетание ФП с хрупкостью ассоциировано с увеличением частоты инсультов, смертности от различных причин, тяжести клинической картины и увеличением продолжительности пребывания в стационаре [60]. Так, в исследовании V. Perera и соавт., проведенном в одном из стационаров Сиднея (Австралия), у 64% пациентов с ФП выявлены критерии фенотипической модели ССА [61]. При этом у хрупких пациентов чаще развивались осложнения в виде эмболического инсульта (95% ДИ 1,0–

12,0,  $p<0,05$ ), выявлены небольшое увеличение риска развития крупных кровотечений (95% ДИ 0,7–3,0,  $p=0,29$ ) и более высокие показатели смертности (95% ДИ 1,2–6,5,  $p=0,01$ ). В другом исследовании M. Vo и соавт. обнаружили, что сочетание хрупкости с ФП непосредственно связано с высоким риском смертности по сравнению с пациентами без ССА (ОР 2,77, 95% ДИ 1,44–5,33) [62]. На основании проведенных клинических исследований, посвященных изучению влияния хрупкости на прогноз пациентов с ФП, необходимо проводить обязательный скрининг ССА среди данной когорты пациентов, а также включать меры по первичной и вторичной профилактике ССА с целью снижения риска смертности.

В основе патогенеза ССА лежит дисрегуляция иммунной, эндокринной и метаболической систем, что приводит к снижению восстановленных резервов организма, особенно после воздействия патологических стрессовых агентов [63, 64]. Несомненно, что процесс дисрегуляции систем организма является частью нормального процесса старения. В ряде исследований выявлены различия между «здоровым» клеточным старением и апоптозом у пациентов с ССА. Таким образом, метаболические и пищевые нарушения, сочетающиеся с потерей мышечной массы, обуславливают низкую резистентность хрупких пациентов к воздействию различных стрессовых агентов [63]. При этом вышеописанные изменения приводят к снижению сосудистого тонуса и сердечной деятельности, что лежит в основе повышения риска развития ССЗ и неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ на фоне хрупкости.

## Заключение

Учитывая увеличение продолжительности жизни населения различных стран, проблема ССА крайне актуальна. Вариабельность данных по уровню распространенности хрупкости и прехрупкости в популяции, учитывая результаты различных эпидемиологических и клинических исследований, высока. Хрупкость ухудшает качество жизни населения, повышает риск развития функциональных нарушений. На фоне ССА снижаются физиологические резервы и функции многих систем организма, что приводит к повышенной уязвимости хрупкого населения к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Важная роль хрупкости в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, прогрессировании и осложненном течении доказана во многих клинических исследованиях. Но до сих пор нет единого мнения относительно наиболее точного инструмента диагностики ССА. Ранее предложено несколько методов скрининга хрупкости, использование которых в реальной клинической практике применяется редко [65, 66]. Требуется проведение дополнительных клинических исследований в данной области для получения более точных данных с целью внедрения высокочувствительных методов диагностики ССА в клиническую практику и прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов среди пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих ССА. Учитывая тенденцию к увеличению частоты встречаемости ССА среди населения различных стран и неблагоприятный прогноз хрупких пациентов, целесообразно проведение ряда клинических исследований, направленных на разработку мер по первичной и вторичной профилактике, а также эффективных методов лечения ССА.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carver LF, Beamish R, Phillips SP. Successful Aging: Illness and Social Connections. *Geriatrics (Basel)*. 2018 Jan;18:3(1). doi: 10.3390/geriatrics 3010003
- Распоряжение Правительства РФ №164-р от 5 февраля 2016 г. «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года». Доступно по: <https://rosmintrud.ru/docs/government/173>. Ссылка активна 26.04.2019. [Executive Order of the Government of the Russian Federation No. 164-r of February 5, 2016, «On Approval of the Action Strategy in the Interests of Senior Citizens in the Russian Federation until 2025». Available at: <https://rosmintrud.ru/docs/government/173>. Active link 26.04.2019 (In Russ.)].
- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernadei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6): 392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
- Клинические рекомендации по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2018 года. Доступно по: [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recomend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf). [2018 Clinical Guidelines for the Management of Frailty of the Russian Association of Gerontologist and Geriatricians. Available at: [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recomend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf). Active link 26.04.2019 (In Russ.)]. Available at: [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recomend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf).
- Turner G. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014;43(6):744-7. doi: 10.1093/ageing/afu138
- Bortz W. The physics of frailty. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1004-8.
- Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15:3-29.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L. Research agenda for frailty in older adults: towards a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:991-1001. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
- Vellas B, Gillette-Guyonnet S, Nourashemi F, et al. Falls, frailty and osteoporosis in the elderly: a public health problem. *Rev Med Inter*. 2000;21:608-13.
- Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8:1-17.
- Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166:418-23. doi: 10.1001/archinte.166.4.418
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Andersen G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59: 255-63.
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:744-51.
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382-9. doi: 10.1001/archinternmed.2007.113.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:146-56.
- Bandein-Roche K, Xue QL, Ferrucci L. Phenotype of frailty: characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:262-6.
- Fugate Woods N, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1221-30.
- Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1142-8. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1142
- Puts MTE, Lips P, Deeg DJH. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:40-7.
- Buta BJ. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.
- Fried LP. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1:263-76.
- Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World J*. 2001;1:323-36. doi: 10.1100/tsw.2001.58
- Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric. *Am Geriatr Soc*. 2004;52:1929-33.
- McDonagh J, Martin L, Ferguson C, et al. Frailty assessment instruments in heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;17:23-35. doi: 10.1177/1474515117708888
- Lauerman MH, Raithel M, Kufera J, Shanmuganathan K, Bruns BR, Scalea TM, Stein DM. Comparison of individual and composite radiographic markers of frailty in trauma. *Injury*. 2019 Jan;50(1):149-55. doi: 10.1016/j.injury.2018.11.004
- Kaplan SJ, Pham TN, Arbabi S, Gross JA, Damodarasamy M, Bentov I, et al. Association of Radiologic Indicators of Frailty With 1-Year Mortality in Older Trauma Patients: Opportunistic Screening for Sarcopenia and Osteopenia. *JAMA Surg*. 2017 Feb 15;152(2):164604. doi: 10.1001/jama.surg.2016.4604
- Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1216-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01259.x
- Ottensbacher KJ, Ostir GV, Kristen Peek M, Al Snih S, Raji MA, Markides KS. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1524-31.
- Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:548-55. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01112.1.x
- Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.070
- Verschoor CP, Tamim H. Frailty is inversely related to age at menopause and elevated in women who have had a hysterectomy: an analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Apr 24. doi: 10.1093/gerona/gly092
- Cook MJ, Oldroyd A, Pye SR, Ward KA, Gielen E, Ravindrarajah R, et al. EMAS Study Group. Frailty and bone health in European men. *Age Ageing*. 2017 Jul 1;46(4):635-41. doi: 10.1093/ageing/afw205
- Santos-Eggimann B, et al. Prevalence of frailty in middle age dandoldercommunity-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675-81.
- Lewis EG, Coles S, Howorth K, Kissima J, Gray W, Urasa S, et al. The prevalence and characteristics of frailty by frailty phenotype in rural Tanzania. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 16;18(1):283. doi: 10.1186/s12877-018-0967-0
- Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Fulfillment of physical activity guidelines in the general population and frailty status in the elderly population. A correlation study of data from 11 European countries. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 July. doi: 10.1007/s00508-018-1408-y
- Hamano J, Oishi A, Kizawa Y. Prevalence and characteristics of patients being at risk of deteriorating and dying in primary care. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Nov 14;0885-3924(18)31067-4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.11.006
- Cardona M, O'Sullivan M, Lewis ET, Turner RM, Garden F, et al. Reducing prognostic uncertainty in older patients with a checklist for use in emergency departments: a prospective validation study. *Acad Emerg Med*. 2018 Nov 14. doi: 10.1111/acem.13664
- Villacampa-Fernandez P, Navarro-Pardo E, Tarin JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts. *Maturitas*. 2017;95: 31-5.
- Veronese N, Cereda E, Stubbs B, Solmi M, Luchini C, Manzato E, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev*. 2017 May 35:63-73. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.003
- Ricci NA, Pessoa GS, Ferriolli E, Dias RC, Perracini MR. Frailty and cardiovascular risk in community-dwelling elderly: a population-based study. *Clin Interv Aging*. 2014 Oct 6;9:1677-85. doi: 10.2147/CIA.S6 8642
- Bastos-Barbosa RG, Ferriolli E, Coelho EB, Moriguti JC, Nobre F, Lima NK. Association of frailty syndrome in the elderly with higher

- blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens*. 2012 Nov;25(11):1156-61. doi: 10.1038/ajh.2012.99
42. Phan HM, Alpert JS, Fain M. Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection. *Am J Geriatr Cardiol*. 2008;17(2):101-7.
  43. Wang X, Zhou C, Li Y, Li H, Cao Q, Li F. Prognostic Value of Frailty for Older Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 22;2018: 8739058. doi: 10.1155/2018/8739058
  44. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 1;103(11):1616-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.375
  45. Costa D, Aladio M, Girado CA, Pérez de la Hoz R, Sara Berensztein C. Frailty is independently associated with 1-year mortality after hospitalization for acute heart failure. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Nov 7;21:103-6. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.10.004
  46. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Gonzalez-Guerrero JL, Hornillos-Calvo M, Menendez-Colino R, et al. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals. *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1;236:296-303. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.016
  47. Uchmanowicz I, Lisiak M, Wontor R, et al. Frailty syndrome in cardiovascular disease: clinical significance and research tools. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14:303-9. doi: 10.1177/1474515114568059
  48. Singh M, Alexander K, Roger VL, et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1146-53. doi: 10.4065/83.10.1146
  49. Walker DM, Gale CP, Lip G, et al. Editor's choice – frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:176-93. doi: 10.1177/2048872618758931
  50. Patel A, Goodman S, Yan AT, Alexander KP, Wong CL, Cheema AN, et al. Frailty and Outcomes After Myocardial Infarction: Insights From the CONCORDANCE Registry. *Am Heart Assoc*. 2018 Sep 18;7(18):009859. doi: 10.1161/JAHA.118.009859
  51. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2397-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025452
  52. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5): 784-91. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022
  53. Salinas GLA, Fernández SM, Izco PM, Del Castillo MÁ, Díaz RLM, Granero LC, et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:590-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.268
  54. Dodson JA, Hochman JS, Roe MT, Chen AY, Chaudhry SI, Katz S, et al. The Association of Frailty with In-Hospital Bleeding Among Older Adults with Acute Myocardial Infarction: Insights from the ACTION Registry. *JACC Cardiovasc Inter*. 2018 Nov 26;11(22):2287-96. doi: 10.1016/j.jcin.2018.08.028
  55. O'Caomh R, Igras E, Ramesh A, Power B, O'Connor K, Liston R. Assessing the Appropriateness of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Advanced Frailty: Use of Stroke and Bleeding Risk-Prediction Models. *J Frailty Aging*. 2017;6(1):46-52. doi: 10.14283/jfa.2016.118
  56. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, Tannenbaum C. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians with Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol*. 2016 Feb;32(2):169-76. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.012
  57. Pulignano G, Del Sindaco D, Tinti MD, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, et al. IMAGE-HF Study Investigators. Atrial fibrillation, cognitive impairment, frailty and disability in older heart failure patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 Aug;17(8):616-23. doi: 10.2459/JCM.0000000000000366
  58. Sun-Wook Kim, Sol-Ji Yoon, Jung-Yeon Choi, Min-Gu Kang, Kwang-II Kim, Cheol-Ho Kim. Os 27-05 Frailty Assessment in Older Atrial Fibrillation Patients. *J Hypertens*. 2016;34:250.
  59. Kim S, Yoon S, Choi J, Kang M, Kim K, Kim C. Frailty Assessment in Older Atrial Fibrillation Patients: A98. *J Am Geriatrics Society*. 2016;64: 51-2.
  60. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018 Nov 15. doi: 10.1093/ageing/afy180
  61. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009 Mar;38(2):156-62. doi: 10.1093/ageing/afn293
  62. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Jun;29(3):491-7. doi: 10.1007/s40520-016-0569-7
  63. Koh LY, Hwang NC. Frailty in cardiac surgery. *J Cardiothorac and Vascular Anesthesia*. 2018 Febr.
  64. Afilalo J, Lauck S, Kim DH. Older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am College of Cardiol*. 2017;70(6):689-700. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.024
  65. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and utility of frailty measures in critical illness, cardiology, and cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2016;32:1157-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.011
  66. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10. doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.007

Поступила 25.02.2019