

Кривошапова К. Е.¹, Вегнер Е. А.², Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению синдрома старческой астении («хрупкости») и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Освещены последние данные по распространенности «хрупкости» у пациентов с ХСН. Представлены особенности патофизиологических путей, лежащих в основе развития как синдрома старческой астении, так и ХСН; проанализирована роль «хрупкости» в прогрессировании и осложненном течении ХСН. Синдром старческой астении на фоне ХСН рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза и высокой смертности в данной когорте пациентов. Сделан вывод о необходимости включения в клиническую практику методов оценки «хрупкости» у пациентов с ХСН с последующей стратификацией риска и выбором индивидуальной тактики ведения.

Ключевые слова Синдром старческой астении; «хрупкость»; хроническая сердечная недостаточность; прогноз

Для цитирования Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Barbarash O.L. Frailty syndrome as an independent predictor of adverse prognosis in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2022;62(3):89–96. [Russian: Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(3):89–96]

Автор для переписки Кривошапова Кристина Евгеньевна. E-mail: ya.kristi89@yandex.ru

По мере роста численности населения в возрасте старше 65 лет закономерно увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом ССЗ у пожилых пациентов встречаются чаще, чем инфекционные заболевания, рак различной локализации и заболевания легких [1]. Среди ССЗ у пожилых пациентов хроническая сердечная недостаточность (ХСН) служит основной причиной смертности. Важно отметить, что население старше 65 лет составляет более 80% пациентов с ХСН, а частота выявления ХСН достигает 10 на 1 тыс. человек в возрасте старше 65 лет [1]. Приблизительно 25% пожилых пациентов с ХСН имеют признаки синдрома старческой астении (ССА), характеризующегося сниженной толерантностью к биологическим стресс-факторам, повышенной уязвимостью [2–4], что увеличивает риск развития неблагоприятных исходов.

В исследовании W. Nadruz и соавт. [5] продемонстрировано, что ССА является независимым предиктором дисфункции сердечно-сосудистой системы, прогрессирования ХСН, высокого риска смерти в когорте пациентов с ХСН, при этом ХСН и «хрупкость» могут быть взаимосвязаны благодаря общим иницирующим агентам и единым звеньям в механизмах их развития.

В первом крупном мета-анализе 26 опубликованных исследований, включивших 6896 пациентов с ХСН по всему миру, было выявлено, что «хрупкость» затрагивает каждого второго пациента. Общая распространенность ССА при ХСН составила 44,5% (95% доверительный интервал –

ДИ 36,2–52,8; $p < 0,001$) [6]. Следует отметить отсутствие единства в частоте выявления ССА при ХСН. В более ранних клинических исследованиях распространенность ССА у пациентов с ХСН составляла около 20% [7, 8].

«Хрупкость» одинаково часто выявлялась в разных возрастных группах [6]. Н. Khan и соавт. [7] утверждают, что ССА у пациентов с ХСН не зависит от возраста, так как «хрупкость» может встречаться даже у более молодых (<60 лет) пациентов. Чаще всего ССА встречается у пожилых, одиноко живущих пациентов.

ССА у больных ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) встречается чаще, чем при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Возможно, такая тенденция связана с высокой частотой сопутствующих заболеваний у больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [9]. В результатах исследования G. R. Reeves и соавт. [10] сообщается, что ССА при острой декомпенсированной сердечной недостаточности (СН) выявляется чаще, чем при стабильном течении СН. Так, более 50% пациентов, поступивших в стационар с острой декомпенсацией СН, являются «хрупкими», чему могут способствовать хронические изменения скелетных мышц, вызванные длительным течением СН [11].

Связь между функциональным классом ХСН по NYHA и распространенностью ССА неясна: в одних исследованиях связь не выявлена, в ряде других – представлена линейная корреляция [6, 12]. Вероятно, разнородность полученных результатов связана с применением различных

методов диагностики ССА. Сочетание ХСН с ССА затрудняет диагностику «хрупкости», так как данные патологические состояния могут маскировать друг друга.

Единство механизмов развития хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении

Патофизиологические пути, лежащие в основе развития как ССА, так и ХСН, представляют собой мультисистемный каскад, который включает нарушения нейрогормональной, метаболической, воспалительной и иммунологической регуляции. Этот каскад патологических реакций приводит к усилению катаболических процессов и окислительного стресса, что способствует высвобождению провоспалительных медиаторов [13]. Активация биомаркеров воспаления приводит к усугублению катаболических процессов, способствующих возникновению «хрупкости». Дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами на фоне ХСН способствует снижению мышечной массы и силы, приводя к развитию саркопении, кахексии и «хрупкости». Тем не менее множественные взаимосвязанные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ССА и ХСН, остаются лишь частично изученными.

При ХСН и ССА активируются общие воспалительные пути. Потенциальная модель для общего патофизиологического пути развития ССА и ХСН включает дефектную митофагию и дисфункцию митохондрий внутри кардиомиоцитов и скелетных мышц, что вызывает гибель клеток и активацию врожденного иммунитета с последующим индуцированием хронического системного воспаления [14]. Так, в одном из экспериментальных исследований показано, что процесс митофагии в миокарде приводит к дисфункции митохондрий [15]. Кроме того, дефектная митофагия в миокарде приводит к гибели клеток и высвобождению митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая активирует рецептор TLR-9, что вызывает воспаление миокарда, перегрузку давлением и патологическую гипертрофию миокарда, в итоге развивается СН [15]. Дефектная митофагия также приводит к накоплению дефектных митохондрий, которые производят больше провоспалительных сигналов, способствуя повреждению в митохондриях молекулярных структур [16].

Подобный сюжет патофизиологических реакций описан и для скелетных мышц в процессе старения [17]. У пациентов старческого возраста уровень внеклеточной ДНК в плазме закономерно повышается с возрастом, приводя к активации TLR-9 (мембраносвязанные врожденные иммунные рецепторы), что способствует выработке провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF-α) и активации ко-стимулирующих молекул на дендритных клетках и макрофагах, врожденных сигнальных иммун-

ных клетках [18]. При этом уровень ДНК в плазме крови, который увеличивается у пациентов старческого возраста, коррелирует с наличием ССА у пожилых пациентов.

Процессы старения организма, даже у здоровых лиц, неразрывно связаны с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов [19]. Слабо выраженное воспаление при процессе старения организма может быть стерильным или микробным. Стерильное воспаление может возникнуть в результате разрушения жировой ткани, скелетной мускулатуры или кардиомиоцитов [20]. «Хрупкость» ассоциируется с высоким уровнем циркулирующих TNF-α, IL-6, IFN-с и С-реактивного белка; уровень этих медиаторов также повышен у пациентов с ХСН [21].

В литературе активно обсуждаются биологические маркеры, характеризующие общность механизмов развития ХСН и ССА. Одним из таких маркеров является STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT. Он выполняет функцию белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста [22]. В исследованиях на мышцах низкий уровень белка STAT3 ассоциировался с повышением активности провоспалительных цитокинов и, как следствие, приводил к фиброзу миокарда [23]. Кроме того, мышцы с физиологическим старением имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая IL-1b, которые активируют воспаление [24]. В ряде исследований белок NLRP3, входящий в состав инфламасомы (многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа), играет важную роль в развитии ССА, так как инфламасомы способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Секреция этих цитокинов вызывает пироптоз – особый вид программируемой гибели клеток [25]. Следует отметить, что в исследованиях появляются данные об активации NLRP3 у пациентов с ХСН [26]. Следовательно, воспаление, индуцированное NLRP3, может быть общим путем взаимодействия «хрупкости» и ХСН.

Активно обсуждается и ряд других общих механизмов развития ХСН и ССА: генетическое программирование, накопление мутаций, антагонистическая плеiotропия (процесс, в котором гены, участвующие в поддержании хорошего физического состояния, становятся пагубными по мере старения организма) и накопление поврежденных белков [27].

По мнению S.E. Wohlgemuth и соавт. [28], учитывая общность патофизиологических механизмов развития обсуждаемых патологических состояний, ХСН можно рассматривать как ускоренную форму старения. ХСН зачастую предшествует и усугубляет течение ССА. Гемо-

динамические изменения, которые происходят на фоне ХСН, могут вызывать гипоксию тканей, как следствие – гибель клеток и хроническое воспаление. В свою очередь нейрогормональные пути, такие как ренин-ангиотензиновая система, через активацию симпатической части вегетативной нервной системы при развитии ХСН индуцируют врожденный иммунитет, что также приводит к хроническому системному воспалению [21].

Однако возможен и другой вариант развития событий. ССА может развиваться самостоятельно. Старение клеток в таких структурах, как жировая ткань, лимфатическая система или сосудистое русло, может приводить к хроническому воспалению. Воспаление запускает процесс развития «хрупкости» и негативно влияет на функцию миокарда через отрицательные эффекты циркулирующих цитокинов [21]. Необходимо отметить, что хроническое воспаление (и связанная с ним дисфункция сосудистого русла) статистически значимо коррелирует именно с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [29], наиболее распространенной формой ХСН у пожилых людей [30].

Сложности диагностики синдрома старческой астении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В настоящее время выделяют два основных метода оценки ССА, созданных на основе моделей развития старческой астении. Фенотипическая модель предложена L. P. Fried и соавт. [31] по результатам когортного исследования, в которое вошли более 5 тыс. мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше. Данная модель включает 5 критериев ССА: снижение массы тела, низкая сила пожатия, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности. Таким образом, в основе данной модели в критериях выявления ССА лежит оценка лишь физического фенотипа хрупкости.

Другая модель развития ССА – модель накопления «дефицитов», или индекса старческой астении, разработана A. B. Mitnitski и соавт. [32]. Авторами был предложен список из 70 вопросов, которые были названы «дефицитами» и включили различные заболевания, симптомы и гериатрические синдромы. Индекс старческой астении рассчитывался по завершении комплексной оценки как отношение имеющихся у пациента «дефицитов» к их общему числу – чем ближе полученный индекс к единице, тем в большей степени выражен ССА. По результатам исследования «хрупкость» стала рассматриваться как накопленный «дефицит». Таким образом, в результате данного исследования была разработана концепция многомерной «хрупкости», которая включала изменения не только в физическом домене, но и наличие сопутствующих заболеваний, инвалидности, психологических и социальных компонентов.

Несмотря на то что в настоящее время понятие «хрупкости» широко используется в различных клинических исследованиях, до сих пор нет единого признанного инструмента для ее выявления [33]. Кроме того, отсутствие «золотого стандарта» и неудобство при использовании ряда подходов к диагностике ССА (продолжительность обследования, необходимость специального оборудования и т. д.) ограничивают выявление «хрупкости» в практическом здравоохранении. На фоне ХСН вероятность пропустить ССА довольно высока, особенно при оценке изменений только в физическом домене [34].

В 2019 г. рабочая группа Ассоциации специалистов по СН в составе Европейского общества кардиологов (ESC) выпустила меморандум, посвященный проблеме «хрупкости» среди пациентов с СН, в котором освещено несколько важных вопросов, таких как определение понятия «хрупкости» у пациентов с СН, обоснование необходимости ее выявления, определение основных доменов, которые войдут в индексную шкалу диагностики «хрупкости» для пациентов с ХСН [35]. Европейское общество кардиологов разработало новый подход к диагностике ССА у пациентов с ХСН, включающий оценку четырех доменов (клинического, физического, когнитивно-психологического и социального) как проявление основных детерминант «хрупкости» у пациентов с ХСН. Эти четыре домена впервые предложены E. Z. Gorodeski и соавт. [36] в качестве основных факторов, лежащих в основе развития неблагоприятного прогноза у пожилых пациентов с ХСН. По мнению этих авторов, «хрупкость» определяется в первую очередь с помощью изучения элементов физического домена. Ассоциация специалистов по ХСН полагает, что все четыре домена являются детерминантами ССА у пациентов с ХСН, так как отражают целостный подход к оценке астении.

Клинический домен

Клинический домен включает количество и тип сопутствующих заболеваний, в связи с тем, что у пациентов с ХСН некоторые сопутствующие заболевания имеют более высокую прогностическую значимость, чем сам ССА, следовательно, могут оказывать выраженное влияние на тактику ведения (использование ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у некоторых пациентов с тяжелой дисфункцией почек, имплантация кардиовертера-дефибрилятора и т. д.) [37]. Мультиморбидность пожилых пациентов зачастую приводит к полипрагмазии, которая способствует повышению риска развития неблагоприятных исходов, падений и госпитализаций. В соответствии с последними европейскими рекомендациями по ХСН лечение сопутствующих заболеваний является ключевым компонентом целостного подхода к ведению пациентов с ХСН [37]. Для оценки клинического

домена применяется кумулятивная шкала рейтинга заболеваний – CIRS-G [38].

Физические нарушения

У пациентов с ХСН физические нарушения ассоциированы с выраженным дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами в организме, что приводит к развитию саркопении, кахексии, вызывая зависимость от посторонней помощи, неспособность выполнять обычные действия в повседневной жизни, повышая риск падений. Таким образом, функциональное состояние пациента с ХСН было квалифицировано как отдельный домен. Оценка физических нарушений проводится с помощью шкалы Tinetti для оценки риска падений [39], теста измерения скорости ходьбы [40], шкалы физической активности для пожилых людей – PASE [41], шкалы инструментальной активности в повседневной жизни – IADL [42].

Когнитивные нарушения

Расстройства настроения и когнитивные нарушения, такие как депрессия, можно было бы рассматривать как сопутствующие заболевания, но в связи с их выраженным влиянием на статус «хрупкого» пациента прогноз и все данные нарушения включены в отдельный домен (психокогнитивный). Как когнитивные нарушения, так и депрессия могут способствовать ухудшению прогноза, снижению комплаенса, что в итоге приводит к социальной изоляции. Оценка когнитивных функций проводится с помощью краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE [43], симптомы депрессии оцениваются с помощью шкалы оценки депрессии у пожилых – GDS [44].

Социальная поддержка

Необходимость социальной поддержки определяется с помощью опросника по оценке уровня социального обеспечения – SSA [45]. Несмотря на то что клинические и физические факторы могут негативно влиять на социальные аспекты жизни пожилого пациента с ХСН, изоляция или отсутствие поддержки (попечительства) могут ограничить доступ к медицинской помощи и тем самым повлиять на прогноз для «хрупких» пациентов, в связи с чем данный ряд факторов был определен как социальный домен. В одном из исследований выявлено, что у проживающих вне дома пожилых лиц наличие ССА повышает риск развития ХСН [46].

Таким образом, в основе ССА лежит комплекс взаимосвязанных нарушений функций различных органов и систем, которые вовлекают в патологический процесс весь организм. При этом восстановление функций различных элементов одного домена влечет за собой повы-

шение устойчивости организма в целом. В ряде клинических исследований доказано, что составные элементы фенотипа «хрупкости» имеют более высокую прогностическую значимость, чем отдельные элементы ССА [47]. Индекс «хрупкости», предложенный Ассоциацией специалистов по ХСН, должен стать первым инструментом, специально разработанным для выявления ССА в популяции пациентов с ХСН. Изучение и внедрение данного индекса в клиническую практику повысит специфичность диагностики ССА у пациентов с ХСН и внесет весомый вклад в чувствительность прогностических моделей для пациентов данной категории. Для этого требуются дополнительные когортные клинические исследования среди пациентов с острой и хронической СН. Таким образом, основной целью новых клинических исследований должны стать разработка высокочувствительного метода диагностики «хрупкости» и создание прогностической модели для пациентов с ХСН. Полученные результаты позволят разработать индивидуальный мониторинг и план лечения, включая реабилитацию, трудотерапию, социальную поддержку, таким образом, снижая вероятность и/или предотвращая проявления «хрупкости» у пациентов с ХСН [48, 49].

Синдром старческой астении как маркер неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности

ССА негативно влияет на прогноз у пациентов с ХСН, так как «хрупкость» ускоряет прогрессирование ХСН и повышает заболеваемость и смертность [50]. Появление ССА у пациентов с ХСН повышает риск смерти в течение 1 года (2,13; 95% ДИ 1,07–4,23; $p < 0,001$), увеличивает количество госпитализаций с более длительным сроком пребывания в стационаре (1,96; 95% ДИ 1,14–3,34; $p < 0,001$) и значительно снижает вероятность продолжительности жизни более 10 лет (2,74; 95% ДИ 1,12–6,71; $p < 0,001$). Кроме того, ССА снижает устойчивость пациентов с ХСН к ишемии миокарда, перегрузке давлением и объемом, что повышает риск развития нарушений ритма, инфаркта миокарда, приводя к декомпенсации и прогрессированию функциональных нарушений (3,04; 95% ДИ 1,80–5,15; $p < 0,001$) [51]. В исследовании OPERA-HF выявлено, что психосоциальные факторы, такие как депрессия (1,74; 95% ДИ 1,24–2,44; $p < 0,01$) или тревожные расстройства (1,67; 95% ДИ 1,21–2,30; $p < 0,01$), которые ассоциированы с ССА, связаны с прогнозом у пациентов с ХСН, приводя к прогрессированию ХСН, повышая 30-дневную смертность в стационаре [52]. На фоне прогрессирующей ХСН ССА является независимым предиктором высокой смертности от различных причин (3,08; 95% ДИ 1,40–7,48; $p = 0,004$), увеличения продолжительности пребывания в стациона-



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.

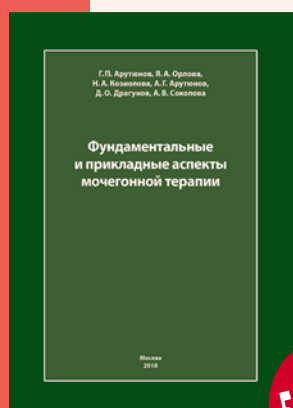


500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

ре (2,9; 95% ДИ 1,1–7,4; $p=0,004$), повышенного риска повторной госпитализации (1,42; 95% ДИ 0,98–2,06; $p=0,024$), что показано на пациентах, которые находятся в листе ожидания на трансплантацию сердца или имплантацию устройств механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации» [53]. Таким образом, ССА является независимым предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов с ХСН, что влечет негативные последствия для системы здравоохранения во всем мире ввиду отсутствия активного скрининга данного синдрома в клинической практике.

В ряде клинических исследований добавление индекса «хрупкости» в глобальный мета-анализ различных шкал риска при ХСН (MAGGIC) приводило к значительному повышению чувствительности и специфичности прогностических шкал (0,341; $p=0,002$) [47], что подтверждает важную прогностическую роль ССА; тем не менее полученные результаты до сих пор не имеют отражения в традиционных прогностических шкалах при ХСН.

Взгляд с позиции особенностей ведения «хрупких» пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Наличие ССА у пациентов с ХСН, особенно на фоне прогрессирующей ХСН, должно влиять на подходы к лечению пациентов такой категории [54]. Вследствие высокого риска развития неблагоприятных исходов и отрицательных результатов лечения некоторые вмешательства, такие как трансплантация сердца или имплантация устройств механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации», могут стать неэффективными для «хрупких» пациентов (высокий риск смерти – 3,08; 95% ДИ 1,40–7,48; $p=0,004$) [53]. Таким образом, подобно эйджизму (дискриминации по возрасту) [55], наличие «хрупкости» может стать дискриминационным фактором как стереотип, приводящий к дискриминации отдельных людей или групп людей по наличию ССА. Одним из направлений современных клинических исследований являются разработка и внедрение нестандартных подходов к ведению «хрупких» пациентов с ХСН и единого объективного, в то же время простого в использовании инструмента для выявления пациентов такой категории в клинической практике. Чаще всего таким инструментом становятся различные модификации шкал «хрупкости», включающие оценку нескольких доменов.

Является ли ССА независимым патологическим процессом или результатом взаимодействия различных сопутствующих заболеваний, возникающих при старении организма, до сих пор неясно. Одни ученые считают, что ССА, как и другие заболевания, является независимым патологическим процессом. При этом не исключается существование двух форм «хрупкости»: одна свя-

зана со старением организма и последующим развитием саркопении и кахексии, но без признаков поражения органов-мишеней, а другая, более распространенная форма, встречается в комплексе с сопутствующими заболеваниями [31]. Болезнь органа-мишени, такая как ХСН, усугубляет течение ССА. Кроме того, до сих пор неясно, может ли «хрупкость» приводить к развитию ХСН, вызывая дисфункцию сердечной мышцы.

Все пациенты с ХСН независимо от возрастной группы подвержены риску развития ССА, при этом не все пожилые коморбидные пациенты с ХСН являются «хрупкими», следовательно, пожилой возраст не является обязательным критерием старческой астении. В соответствии с меморандумом рабочей группы Ассоциации специалистов по СН в составе Европейского общества кардиологов (ESC), посвященным «хрупкости» среди пациентов с СН, состояние у всех пациентов с ХСН должно быть оценено на наличие «хрупкости» независимо от возрастных групп, что позволит более точно определить индивидуальный прогноз. У пациентов с ХСН лучше определять ССА, используя комплексный подход, чем только оценку физического домена, выявление обратимых критериев ССА может улучшить прогноз для «хрупких» пациентов с ХСН.

«Хрупкость» не должна ассоциироваться с биологическим старением организма, при этом наличие ХСН не является обязательным предиктором ССА. «Хрупкость» – это динамическое и частично обратимое состояние, состоящее из четырех основных доменов. Выявление этих основных компонентов ССА может помочь в управлении и улучшении результатов лечения ХСН. Оценка «хрупкости» у пациентов с ХСН должна быть включена в клиническую практику, так как выявление ССА может помочь в стратификации риска, выборе индивидуальной тактики ведения пациентов с ХСН, уменьшении или предотвращении негативных последствий. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение особенностей патофизиологического взаимодействия ССА и ХСН, а также чувствительности и специфичности разработанного индекса «хрупкости» для пациентов с ХСН.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы ФГБНУ «НИИ КПССЗ» № 0546-2019-0003 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.08.2020

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):6–245. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad
2. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric Conditions in Heart Failure. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2012;6(5):404–10. DOI: 10.1007/s12170-012-0259-8
3. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm—Issues and Controversies. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(7):731–7. DOI: 10.1093/gerona/62.7.731
4. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: A systematic literature review. *Ageing Research Reviews*. 2013;12(2):719–36. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.001
5. Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, Kucharska-Newton A, Butler K, Palta P et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(7):958–64. DOI: 10.1093/gerona/glw199
6. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;236:283–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153
7. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: The health, aging, and body composition study. *American Heart Journal*. 2013;166(5):887–94. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.032
8. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(8):1321–30. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x
9. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
10. Reeves GR, Whellan DJ, Patel MJ, O'Connor CM, Duncan P, Eggebeen JD et al. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients ≥60 Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1953–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.046
11. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;306(9):H1364–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00004.2014
12. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(11):1570–7. DOI: 10.1002/ehf.1308
13. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, Wiese B, Albaina O, Bernabei R et al. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;56:3–10. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.023
14. Wu W, Xu H, Wang Z, Mao Y, Yuan L, Luo W et al. PINK1-Parkin-Mediated Mitophagy Protects Mitochondrial Integrity and Prevents Metabolic Stress-Induced Endothelial Injury. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132499. DOI: 10.1371/journal.pone.0132499
15. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ueyama T et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nature Communications*. 2013;4(1):2308. DOI: 10.1038/ncomms3308
16. Dall'Olio F, Vanhooren V, Chen CC, Slagboom PE, Wuhler M, Franceschi C. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: A link with inflammaging. *Ageing Research Reviews*. 2013;12(2):685–98. DOI: 10.1016/j.arr.2012.02.002
17. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(15):5618–23. DOI: 10.1073/pnas.0501559102
18. Jylhävä J, Nevalainen T, Marttila S, Jylhä M, Hervonen A, Hurme M. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty. *Aging Cell*. 2013;12(3):388–97. DOI: 10.1111/ace.12058
19. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Experimental and Molecular Pathology*. 2006;80(3):219–27. DOI: 10.1016/j.yexmp.2005.11.004
20. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(21):1684–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw008
21. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circulation Research*. 2015;116(7):1254–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317
22. Akira S, Nishio Y, Inoue M, Wang X-J, We S, Matsusaka T et al. Molecular cloning of APRE, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. *Cell*. 1994;77(1):63–71. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90235-6
23. Jacoby JJ, Kalinowski A, Liu M-G, Zhang SS-M, Gao Q, Chai G-X et al. Cardiomyocyte-restricted knockout of STAT3 results in higher sensitivity to inflammation, cardiac fibrosis, and heart failure with advanced age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(22):12929–34. DOI: 10.1073/pnas.2134694100
24. Karuppagounder V, Giridharan VV, Arumugam S, Sreedhar R, Palaniyandi SS, Krishnamurthy P et al. Modulation of Macrophage Polarization and HMGB1-TLR2/TLR4 Cascade Plays a Crucial Role for Cardiac Remodeling in Senescence-Accelerated Prone Mice. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0152922. DOI: 10.1371/journal.pone.0152922
25. Youm Y-H, Grant RW, McCabe LR, Albarado DC, Nguyen KY, Ravussin A et al. Canonical Nlrp3 Inflammasome Links Systemic Low-Grade Inflammation to Functional Decline in Aging. *Cell Metabolism*. 2013;18(4):519–32. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010
26. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The Importance of NLRP3 Inflammasome in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(7):586–93. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.04.014
27. Gladyshev VN. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriousness adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell*. 2016;15(4):594–602. DOI: 10.1111/ace.12480
28. Wohlgemuth SE, Calvani R, Marzetti E. The interplay between autophagy and mitochondrial dysfunction in oxidative stress-induced cardiac aging and pathology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;71:62–70. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.007
29. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart failure*. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
30. Upadhyay B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;83:73–87. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.025
31. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146–57. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146

32. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *The Scientific World Journal*. 2001;1:323–36. DOI: 10.1100/tsw.2001.58
33. McDonagh J, Martin L, Ferguson C, Jha SR, Macdonald PS, Davidson PM et al. Frailty assessment instruments in heart failure: A systematic review. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2018;17(1):23–35. DOI: 10.1177/1474515117708888
34. Abete P, Basile C, Bulli G, Curcio F, Liguori I, Della-Morte D et al. The Italian version of the “frailty index” based on deficits in health: a validation study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2017;29(5):913–26. DOI: 10.1007/s40520-017-0793-9
35. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1299–305. DOI: 10.1002/ehf.1611
36. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, Krishnaswami A, Goodlin SJ, Hart LL et al. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriatric Patient. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(17):1921–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.059
37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
38. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S et al. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age and Ageing*. 2009;38(6):734–40. DOI: 10.1093/ageing/afp165
39. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls Efficacy as a Measure of Fear of Falling. *Journal of Gerontology*. 1990;45(6):P239–43. DOI: 10.1093/geronj/45.6.P239
40. Goldberg A, Schepens S. Measurement error and minimum detectable change in 4-meter gait speed in older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2011;23(5–6):406–12. DOI: 10.1007/BF03325236
41. Cacciatore F, Mazzella F, Viati L, Longobardi G, Magliocca A, Basile C et al. Physical activity is inversely related to drug consumption in elderly patients with cardiovascular events. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2013;10(2):151–6. DOI: 10.1007/s11556-013-0130-z
42. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–86. DOI: 10.1093/geront/9.3_Part_1.179
43. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Paolisso G, Amato L, Canonico S et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *Journal of Hypertension*. 1997;15(2):135–42. DOI: 10.1097/00004872-199715020-00003
44. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Gargiulo G et al. Depressive symptoms predict mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;41(12):1310–7. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02544.x
45. Mazzella F, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Rossetti M, Abbruzzese R et al. Social support and long-term mortality in the elderly: Role of comorbidity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2010;51(3):323–8. DOI: 10.1016/j.archger.2010.01.011
46. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(6):991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
47. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E et al. Incremental Value of Objective Frailty Assessment to Predict Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24(11):723–32. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.06.006
48. Gielen S, Simm A. Frailty and cardiac rehabilitation: A long-neglected connection. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(14):1488–9. DOI: 10.1177/2047487317707842
49. Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):42–72. [Russian: Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(12S):42–72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
50. Bottle A, Kim D, Hayhoe B, Majeed A, Aylin P, Clegg A et al. Frailty and co-morbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. *Age and Ageing*. 2019;48(3):347–54. DOI: 10.1093/ageing/afy194
51. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):869–75. DOI: 10.1002/ehf.518
52. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, de Vries G-J, Riistama JM, Teisanovic A et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(4):689–96. DOI: 10.1002/ehf.1112
53. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(4):359–65. DOI: 10.1016/j.healun.2013.12.014
54. Kotovskaya Yu.V., Rozanov A.V., Kurashev D.Kh., Tkacheva O.N. Heart failure and senile asthenia syndrome. *Medical Council*. 2018;16:72–9. [Russian: Котовская Ю.В., Розанов А.В., Курашев Д.Х., Ткачева О.Н. Сердечная недостаточность и синдром старческой астении. Медицинский Совет. 2018;16:72–9]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-16-72-79
55. Bowling A. Ageism in cardiology. *BMJ*. 1999;319(7221):1353–5. DOI: 10.1136/bmj.319.7221.1353