

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-51-57

РОЛЬ СИНДРОМА ФИЗИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ (FRAILITY) ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Н.Н. Колоскова¹, А.О. Шевченко¹⁻³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Роль синдрома физического истощения при сердечно-сосудистых заболеваниях становится все более очевидной. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью данный синдром диагностируется примерно в 79% случаев, а наличие данного синдрома связано со снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом выживаемости. В этом обзоре обобщена доступная литература, касающаяся синдрома физического истощения, а также его значение при отборе пациентов на трансплантацию сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трансплантация сердца, синдром общей слабости.

THE ROLE OF FRAILITY IN SELECTING PATIENTS FOR HEART TRANSPLANTATION

N.N. Koloskova¹, A.O. Shevchenko¹⁻³

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The role of frailty in cardiovascular disease is becoming increasingly recognized. Up to 79% of patients with heart failure are frail. Frailty is associated with reduced quality of life and poor prognosis. This review summarizes the available literature on frailty and its key role in waitlisting patients for heart transplantation.

Keywords: heart failure, heart transplantation, frailty.

За последнее десятилетие во всем мире отмечается значительное увеличение количества пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, нуждающихся в выполнении трансплантации сердца [1, 2]. На территории РФ распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функциональных классов по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) составляет 7% от общего населения (около 7,9 млн человек), 2,1% (2,4 млн человек) страдает терминальной стадией ХСН (III–IV ФК) [3]. Результаты анализа выполненных трансплантаций сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ

за период с 1986-го по 2018 год показали отчетливую тенденцию к увеличению количества ежегодно выполняемых трансплантаций сердца, так, только в 2018 году было выполнено 194 подобные операции [4]. Хотя трансплантация сердца остается единственным эффективным методом радикального лечения терминальной ХСН, а критерии включения в лист ожидания за последние десятилетие значительно расширились, возможность ее выполнения у пациентов высокого риска остается предметом активного обсуждения среди специалистов кардиоторакальной трансплантологии [5]. Так, наряду с показаниями к постановке в лист ожидания трансплантации сердца

Для корреспонденции: Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

Corresponding author: Nadezhda Koloskova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

существуют абсолютные и относительные противопоказания к выполнению данного вида оперативного лечения (табл. 1).

Как видно из таблицы, ряд сопутствующих заболеваний, ранее считавшихся абсолютным противопоказанием к трансплантации сердца, сегодня рассматриваются как относительные, что утяжеляет контингент пациентов, обращающихся в трансплантационные центры по поводу терминальной сердечной недостаточности. В этой связи актуальной проблемой становится пересмотр критериев включения реципиентов в лист ожидания с учетом комплексной оценки степени тяжести коморбидности и ее влияния на организм в целом. В частности, широко обсуждается вопрос об использовании критериев оценки синдрома физического истощения как одного из факторов при принятии решения о включении пациента в лист ожидания трансплантации сердца [8]. В англо-

язычной литературе в качестве такого критерия используется термин *frailty*, который не имеет четкого аналога в российской литературе и нередко используется в контексте понятий недомогания, утомляемости, кахексии и общей астенизации и их влияния на ранний и отдаленный послеоперационный прогноз у реципиентов сердца.

Целью нашего обзора стало обобщение имеющихся на сегодняшний день данных, касающихся синдрома физического истощения у потенциальных реципиентов сердца и его влияние на прогноз выживаемости после трансплантации сердца.

Синдром физического истощения характеризуется снижением выносливости, угнетением физиологических функций и сокращением резервов организма, что, в свою очередь, сопровождается повышенной восприимчивостью к воздействию различных патогенных и стрессорных факторов, приводящих

Таблица 1

Показания и противопоказания для включения в лист ожидания трансплантации сердца
Indications and contraindications for inclusion in heart transplant waiting list

Абсолютные показания	- Нарушения гемодинамики на фоне сердечной недостаточности - Рефрактерный кардиогенный шок - Документально подтвержденная зависимость от внутривенной инотропной поддержки для поддержания адекватной перфузии органов - Пиковое VO_2 менее 14 мл/кг/мин при достижении анаэробного порога или менее 12 мл/кг/мин при применении β-адреноблокаторов - Высокий класс стенокардии, ограничивающий ежедневную активность при невозможности выполнения реваскуляризации миокарда - Рецидивирующие симптоматические желудочковые аритмии, рефрактерные ко всем терапевтическим и хирургическим методам лечения
Абсолютные противопоказания	- Системные заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни <2 лет - Злокачественное новообразование (если оно существовало ранее, необходимо обследовать у онколога для стратификации риска рецидива и установить время ожидаемой ремиссии) - Системные заболевания с полиорганным поражением (системная красная волчанка, амилоидоз, саркоидоз) - Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ОФВ1 <1 л) - Почечная или печеночная тяжелая дисфункция, если сопутствующая трансплантация почки или печени невыполнима - Необратимая легочная гипертензия - Систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт. ст. - Транспульмональный градиент >12 мм рт. ст. - Легочное сосудистое сопротивление >3 единиц Вуда, несмотря на лечение и пробу с оксидом азота
Относительные противопоказания	- Возраст >70 лет (могут быть рассмотрены тщательно отобранные пациенты) - Диабет с поражением органов-мишеней (кроме непролиферативной ретинопатии) или стойкий плохой гликемический контроль (HbA_{1c} >7,5%), несмотря на лечение - Пациенты с ВИЧ, гепатитом, болезнью Шагаса и туберкулезом могут рассматриваться по строгим критериям отбора - Тяжелый атеросклероз периферических артерий или сосудов головного мозга при невозможности реваскуляризации перед трансплантацией сердца - Другие серьезные сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, такие как нейро-мышечные дистрофии - Ожирение: $\text{ИМТ} >35 \text{ кг/м}^2$ - Кахексия: $\text{ИМТ} <18 \text{ кг/м}^2$ - Текущее злоупотребление табаком, алкоголем или наркотиками - Недостаточная социальная поддержка - Повышенный уровень панели реактивных антител определяется как >10%

к декомпенсации основного заболевания и/или сопутствующей патологии, увеличению частоты госпитализаций и ухудшению прогноза выживаемости пациента [6, 7].

В пересмотренных и опубликованных в 2016 году рекомендациях Международного общества трансплантации сердца и легких по критериям отбора пациентов на трансплантацию сердца впервые появился раздел, касающийся синдрома физического истощения и его значения в качестве прогностического маркера результатов предстоящего оперативного лечения [1].

В феврале 2018 года в Фениксе (штат Аризона) прошла консенсусная конференция, основной целью которой было стандартизировать номенклатуру при оценке синдрома физического истощения, определить основные методы диагностики данного синдрома, а также оценить значение наличия синдрома у реципиентов, нуждающихся в трансплантации солидных органов [8]. Таким образом, актуальность данной проблемы не вызывает сомнений и требует проведения дальнейших исследований в данной области.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ФИЗИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ

В настоящее время нет единого мнения о патофизиологических механизмах развития синдрома физического истощения, что обусловлено его многофакторной природой. Одним из факторов развития данного синдрома является хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся длительным устойчивым повышением уровня цитокинов, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона γ (INF- γ) и С-реактивного белка (СРБ). Важное значение отводится эндокринной дисфункции, которая проявляется снижением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и 25-гидроксивитамина D [9]. Сочетание хронической воспалительной реакции с нарушением нормальной функции эндокринной системы, а также еще рядом факторов способно вызывать изменения в организме человека, характерные для хронологических процессов старения, к которым относят: апоптоз, митохондриальную дисфункцию, повреждение ДНК, истощение стволовых клеток, иммунное старение и развитие выраженной воспалительной реакции в ответ на воздействие стрессорных факторов [10, 11]. При естественном старении нарушение гомеостаза организма на фоне воздействия стрессорных факторов не влечет за собой тяжелых последствий и легко восстанавливается за счет собственных физиологических резервов. Напротив, нарушение гомеостаза при синдроме физического истощения носит нерегулируемый характер, что проявляется тяжелыми функциональными

отклонениями в организме в ответ на воздействие незначительных стрессорных факторов и его неспособностью к быстрому восстановлению нормального физиологического состояния. Особенностью синдрома «общей слабости» является его способность оказывать негативное влияние сразу на несколько органов и систем организма пациента, включая центральную нервную систему, иммунную, эндокринную и костно-мышечную системы. Поражение центральной нервной системы обусловлено дистрофическими изменениями головного мозга, клинически проявляющимися когнитивными нарушениями [12, 13].

Sunita R. Jha et al. оценили наличие синдрома физического истощения у 156 пациентов (109 мужчин, 47 женщин; средний возраст 53 ± 13 лет) с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность» и фракцией выброса левого желудочка $27 \pm 14\%$, направленных на трансплантацию сердца. Все 156 пациентов прошли тестирование для оценки физической слабости с использованием шкалы Fried Frailty Phenotype (FFP). Когнитивные способности оценивались с помощью Монреальского когнитивного теста (MoCA), а уровень депрессии был оценен с помощью опросника «Депрессия при соматических заболеваниях». Таким образом, для прогнозирования отдаленных результатов была проведена оценка 4 показателей слабости: физическая слабость ($PF \geq 3$ из 5 = слабость), «когнитивная слабость» ($CogF \geq 3$ из 6 = слабость), «депрессивная слабость» ($DepF \geq 3$ из 6 = слабость), и «когнитивно-депрессивная слабость» ($ComF \geq 3$ из 7 = слабость).

За время наблюдения летальность без какого-либо хирургического лечения хронической сердечной недостаточности (имплантация систем вспомогательного кровообращения и/или трансплантация сердца) составила 28 пациентов. Годовая выживаемость среди пациентов с нормальными или незначительно сниженными показателями по результатам тестирования составила $81 \pm 5\%$ по сравнению с $58 \pm 10\%$ ($p < 0,02$) в группе пациентов с подтвержденным синдромом физического истощения. Авторы показали, что пациенты с данным синдромом имели худший прогноз выживаемости как в до- так и в послеоперационном периоде [14].

В своей работе Michael E. Wilson et al. провели ретроспективный когортный анализ 144 пациентов, нуждающихся в трансплантации легких, и оценили влияние синдрома на выживаемость реципиентов после трансплантации. Авторы показали, что наличие синдрома физического истощения перед трансплантацией было независимым предиктором снижения выживаемости после трансплантации легких [15].

Особенностью послеоперационного ведения реципиентов трансплантированного сердца является необходимость пожизненного приема иммуносуп-

рессивных препаратов с целью предупреждения развития кризов острого отторжения и дисфункции трансплантата. В связи с этим сохранность когнитивных функций у пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, имеет важное значение для обеспечения адекватного длительного приема жизненно необходимых лекарственных препаратов [16].

Еще одним проявлением данного синдрома является развитие саркопении, что обусловлено постоянным повышенным уровнем воспалительных цитокинов, снижением уровня анаболических гормонов, дефицитом микроэлементов, отсутствием физической активности, а также нарушением нормального функционирования центральной нервной и эндокринной систем. Таким образом, нарушение механизмов гомеостаза, поддерживающих нормальный баланс между сохранением мышечных клеток и их катаболизмом, приводит к потере мышечной

массы и дистрофии скелетной мускулатуры. Снижение физической активности и отсутствие аппетита запускает порочный круг дальнейшего снижения мышечной массы и уменьшает необходимое количество аминокислот, необходимых организму во время стресса [17]. Основные связи синдрома физического истощения и коморбидности показаны на рисунке.

Как видно из рисунка, длительный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к субклинической недостаточности других органов и систем организма, например хроническая сердечная недостаточность, также оказывает влияние на развитие синдрома физического истощения [18].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА «ОБЩЕЙ СЛАБОСТИ»

Впервые шкала оценки синдрома физического истощения была предложена Linda P. Fried, а ее эффективность подтверждена в исследовании Cardiovascular Health Study. Согласно шкале Fried Frailty Phenotype (FFP), наличие трех и более критериев может свидетельствовать о развитии клинического фенотипа синдрома «общей слабости» (табл. 2) [19, 20].

Мышечная сила и скорость походки являются количественными критериями шкалы FFP и позволяют давать более объективную оценку синдрома физического истощения, чем остальные три показателя [21]. Наличие трех и более критериев, оцениваемых при помощи данной шкалы, свидетельствует о наличии у пациента синдрома физического истощения. Показатели шкалы FFP были получены и использованы для оценки прогноза заболевания и смертности среди стационарных пациентов с хронической сердечной недостаточностью общей популяции пациентов [22–24].

У больных с хронической сердечной недостаточностью задержка жидкости в организме может приводить к колебанию веса и затруднять оценку

Таблица 2

Критерии оценки синдрома физического истощения

Predictors of frailty

Критерий	Комментарий
Потеря веса	Потеря веса более 4,5 кг за последний год
Мышечная слабость	Снижение мышечной силы, измеренной при помощи динамометрии, более чем на 20% с учетом возраста, пола и индекса массы тела
Усталость	Снижение толерантности к физической нагрузке
Медлительность	Снижение скорости ходьбы, учитывая пол и рост
Низкий уровень физической активности	Самый низкий расход килокалорий за последнюю неделю, измеренный по шкале Minnesota Leisure Activity Scale



Рис. Связь синдрома «общей слабости» и коморбидности

Fig. Association between frailty and comorbidity

истинной потери массы тела. В этой ситуации снижение уровня сывороточного альбумина является более точным маркером потери веса вследствие недоедания пациента.

Оценка индекса слабости (Frailty Index) позволяет дать более точную количественную оценку тяжести синдрома в сравнении со шкалой FFP. Индекс слабости рассчитывается при помощи опросника, основанного на выявлении от 30 до 70 различных показателей, включающих наличие различных сопутствующих заболеваний, изменения лабораторных показателей, функциональные дефициты [25].

Еще одним из методов оценки наличия синдрома физического истощения является короткий десятисекундный тест (The Short Physical Performance Battery – SPPB), позволяющий измерить физические характеристики пациента. Данный тест включает в себя оценку скорости походки, число раз подъема стула и удержание тандемного равновесия за определенное время. Каждый показатель оценивается от 1 до 4 баллов, общий балл менее пяти свидетельствует о наличии у больного синдрома физического истощения [26–29].

СИНДРОМ ФИЗИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью диагноз синдрома физического истощения является предиктором неблагоприятных событий вне зависимости от общеизвестных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31].

В своей работе S. Volpato et al. показали, что среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и оцененных по шкале Short Physical Performance Battery (SPPB), при поступлении низкий балл был ассоциирован с более длительным пребыванием больного в стационаре, а низкий показатель SPPB при выписке связан с неблагоприятным прогнозом повторных госпитализаций и смертности [32]. Аналогичные данные были получены в исследовании FRAIL-HF, где было показано, что пациенты с синдромом физического истощения, госпитализированные в стационар по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, имели достоверно худший прогноз выживаемости в течение года в сравнении с контрольной группой больных [33].

В исследовании S.R. Jha et al. диагностика синдрома физического истощения была выполнена у 120 пациентов, нуждавшихся и/или включенных в лист ожидания трансплантации сердца. Диагноз выставлялся на основании данных, полученных по шкале Fried Frailty Phenotype (FFP), маркеров тяжести сердечной недостаточности, тяжести когнитивных

нарушений, оцененных при помощи Монреальского когнитивного теста (MoCA). Авторы показали, что синдром физического истощения был диагностирован у трети пациентов, находящихся в листе ожидания, а наличие данного синдрома было связано с увеличением годовой летальности, которая у пациентов с данным синдромом составила 50% в сравнении с 20% в группе сравнения [34–36].

Группа авторов во главе с Peter S. Macdonald провели ретроспективный анализ 140 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Из 140 реципиентов у 43 больных (F-группа) синдром общей слабости был диагностирован за шесть и более месяцев до трансплантации, остальные 97 пациентов (NF-группа) составили группу сравнения. Выживаемость после трансплантации в NF-группе через 1 и 12 месяцев составила 97 и 95% (95% ДИ) соответственно. Этот же показатель за аналогичный период наблюдения в F-группе составил 86 и 74% ($p < 0,0008$ по сравнению с NF-группой) соответственно. Авторы показали, что наличие синдрома физического истощения у реципиентов, нуждающихся в трансплантации сердца, является независимым фактором риска посттрансплантационной летальности с отношением рисков 3,8 (95% ДИ: 1,4–10,5). Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общая продолжительность нахождения в стационаре была достоверно дольше в F-группе в сравнении с группой NF ($p < 0,05$) [37].

Сегодня открытым остается вопрос о критериях обратимости синдрома физического истощения после радикального хирургического лечения хронической сердечной недостаточности с помощью имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца. Как отличить обратимую слабость от необратимой? Какая роль «предварительной реабилитации» с целью уменьшения риска неблагоприятного прогноза после кардиохирургического вмешательства для пациентов с обратимым синдромом физического истощения? Целесообразна ли имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации сердца» у данной категории пациентов с целью реабилитации и подготовки к последующей трансплантации [38]?

В настоящее время не существует простого теста, позволяющего дать точную оценку обратимости данного синдрома на фоне радикальной коррекции хронической сердечной недостаточности. Пациенты относительно молодой возрастной группы с клинической картиной тяжелой сердечной недостаточности при отсутствии сопутствующей патологии имеют благоприятный прогноз обратимости функциональных резервов организма на фоне проведенного хирургического лечения. Возрастная категория реципиентов с тяжелой коморбидной патологией,

способствующей развитию синдрома физического истощения, имеет наименее благоприятный прогноз ввиду отсутствия полного восстановления организма на фоне имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца [39].

В своей работе Maurer et al. провели оценку регрессирования синдрома общей слабости у 29 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст составил 71 год), которым была выполнена имплантация искусственного левого желудочка сердца (ИЛЖС). Авторы показали, что несмотря на улучшение клинического состояния, через 6 месяцев после имплантации ИЛЖС у 53% пациентов сохранялись клинические проявления синдрома физического истощения. Это позволило сделать вывод о невозможности полной обратимости данного синдрома у возрастной категории больных [40].

В настоящее время имеющихся в литературе данных недостаточно для ответа на вопрос о целесообразности включения в лист ожидания трансплантации сердца реципиентов с синдромом физического истощения. Наличие данного синдрома связано со значительным увеличением послеоперационной летальности, однако этот вывод основан на единичном наблюдении и требует проведения дальнейших исследований [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, наличие синдрома физического истощения является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза выживаемости у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, нуждающихся в имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца [41, 42]. Однако отсутствие единого алгоритма при диагностике данного состояния не позволяет делать однозначные заключения о тяжести и обратимости данного синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что требует проведения дальнейших исследований [1, 43].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 1–23.
2. Daneshvar DA, Czer LS, Phan A, Trento A, Schwarz ER. Heart transplantation in the elderly: why cardiac transplantation does not need to be limited to younger patients but can be safely performed in patients above 65 years of age. *Ann Transplant*. 2010; 15: 110–119.
3. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (1): 112–115. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr). Rasprostranennost' khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii – dannye EPOKhA-KhSN. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7 (1): 112–115.
4. Колоскова НН. Медикаментозная терапия у реципиентов трансплантированного сердца: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2020. 212. Koloskova NN. Medikamentoznaya terapiya u retsipientov transplantirovannogo serdtsa: dis. ... d-ra med. nauk. M., 2020. 212.
5. Понцов ВН, Золотова ЕН. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; XX (1): 120–126. Poptsov VN, Zolotova EN. Transplantatsiya serdtsa u retsipientov s sakharnym diabetom. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2018; XX (1): 120–126.
6. Xue Q-L. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27 (1): 1–15.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381: 752–762.
8. Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, Adey D, Berger J, Bhat G et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2019; 19 (4): 984–994.
9. Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, Goldstein DR. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell*. 2017; 16 (3): 444–450.
10. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biol Res Nurs*. 2018; 21: 80–106.
11. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and Immune System Alterations in Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27 (1): 79–87.
12. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging*. 2021; 1: 36–46.
13. Ng TP, Lu Y, Choo RWM, Tan CTY, Nyunt MSZ, Gao Q et al. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frailolder adults. *Aging Cell*. 2018; 17: e12842.
14. Jha SR, Hannu MK, Gore K, Chang S, Newton P, Wilhelm K et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 1092–1100.
15. Wilson ME, Vakil AP, Kandel P, Undavalli C, Dunlay SM, Kennedy CC. Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (2): 173–178.
16. Гомье СВ. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.: Триада, 2011: 200–205. Gau-

- tier SV. Immunosuppressiya pri transplantatsii solidnykh organov. M.: Triada, 2011: 200–205.
17. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and Sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017; 36: 1–10.
18. Goldwater D, Altman NL. Frailty and heart failure. American College of Cardiology, 5 August 2016. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/08/05/08/40/frailty-and-heart-failure/>.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3): 146–156.
20. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Epidemiol.* 1991; 1 (3): 263–276.
21. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, Krishnaswami A, Goodlin SJ, Hart LL et al. Domain management approach to heart failure in the geriatric patient: present and future. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1921–1936.
22. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Gonzalez-Guerrero JL, Hornillos-Calvo M, Menéndez-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.
23. 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): 1616–1621.
24. Butrous H, Hummel SL. Heart Failure in Older Adults. *Can J Cardiol.* 2016 Sep; 32 (9): 1140–1147.
25. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 722–727.
26. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994; 49: 85–94.
27. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995; 332: 556–561.
28. Lupón J, González B, Santa-eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 835–842.
29. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos 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. *Am Heart J.* 2013; 166: 887–894.
30. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty Is Intertwined With Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management. *JACC Heart Fail.* 2019; 7 (12): 1001–1011.
31. 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. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (7): 869–875.
32. Volpato S, Cavalieri M, Guerra G, Sioulis F, Ranzini M, Maraldi C et al. Performance-based functional assessment in older hospitalized patients: feasibility and clinical correlates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63: 1393–1398.
33. Vitale C, Uchmanowicz I. Frailty in patients with heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21: 12–16.
34. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (2): 429–436.
35. 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. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33 (4): 359–365.
36. Jha SR, Hannu MK, Newton PJ, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A et al. Reversibility of Frailty After Bridge-to-Transplant Ventricular Assist Device Implantation or Heart Transplantation. *Transplant Direct.* 2017 May 30; 3 (7): e167.
37. Macdonald PS, Gorrie N, Brennan X, Aili SR, De Silva R, Jha SR et al. The impact of frailty on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40: 87–94.
38. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, Hall R et al. Frailty and postkidney transplant health-related quality of life. *Transplantation.* 2018; 102: 291–299.
39. Flint KM, Matlock DD, Lindenfild J, Allen LA. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 286–293.
40. Maurer MS, Horn E, Reyentovich A, Dickson VV, Pinney S, Goldwater D et al. Can a Left Ventricular Assist Device in Individuals with Advanced Systolic Heart Failure Improve or Reverse Frailty? *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 2383–2390.
41. Jha S, Newton P, Montgomery E, Hayward C, Jabbour A, Muthiah K et al. Frailty Predicts Mortality after Heart Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102: S62.
42. Flint KM, Matlock DD, Lindenfild J, Allen LA. Frailty and the Selection of Patients for Destination Therapy Left Ventricular Assist Device. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 286–293.
43. Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, Adey D, Berger J, Bhat G et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 19: 984–994.

Статья поступила в редакцию 31.01.2022 г.
The article was submitted to the journal on 31.01.2022