

УДК 616.127+616.12-008.331.1

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Будневский А.В.¹, Агарков Н.М.², Корневский Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

²ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск

Согласно прогнозам экспертов и исследователей во многих странах продолжится увеличение доли пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и прежде всего инфаркта миокарда и артериальной гипертензии, что будет сопровождаться накоплением у них гериатрических синдромов, существенно ухудшающих базовую и инструментальную функциональную активность, изучению которых при рассматриваемых нозологиях уделяется недостаточное внимание. Цель исследования - осуществление оптимизации прогнозирования исходов инфаркта (ИМ) миокарда у пациентов с синдромом старческой астении (ССА) на фоне артериальной гипертензии (АГ). Для оценки прогностической значимости гериатрических синдромов и показателей эндотелиальной дисфункции, исследованных в период от двух до 4 месяцев после развития ИМ без подъема сегмента ST, с последующей разработкой регрессионных моделей для прогнозирования функциональной активности и исходов ИМ через 6 месяцев было сформировано три клинические группы: пациенты 60-74 лет с ИМ, АГ 1-2 – й степени без ССА; пациенты 60-74 лет с ИМ, АГ 1-2-й степени и старческой преастенией (СП); пациенты 60-74 лет с ИМ, ССА и АГ 1-2-й степени. Установлено, что ухудшение функциональной активности и гериатрического статуса через 6 месяцев после перенесенного ИМ у пациентов с ССА и АГ обусловлено ССА, когнитивными расстройствами, синдромом гипомобильности, саркопении и мальнутриции. Ведущими прогностическими маркерами, ассоциированными с высоким риском осложнений ИМ через 6 месяцев у пожилых пациентов с ССА и АГ выступают ЛПНП, аполиipoprotein A₁ и аполиipoprotein B. Созданные регрессионные модели позволяют прогнозировать функциональность пациентов после ИМ при сочетании с ССА и АГ и в случае ее снижения оперативно осуществлять диверсифицированную стратегию.

Ключевые слова: прогнозирование, инфаркт миокарда, синдром старческой астении, артериальная гипертензия.

PREDICTION OF THE OUTCOMES OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH SENILE ASTHENIA SYNDROME ON THE BACKGROUND OF ARTERIAL HYPERTENSION

Budnevsky A.V.¹, Agarkov N.M.², Korenevsky N.A.²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

²South-Western State University, Kursk

According to the forecasts of experts and researchers in many countries, the proportion of elderly patients suffering from cardiovascular pathology and, above all, myocardial infarction and arterial hypertension will continue to increase, which will be accompanied by the accumulation of geriatric syndromes that significantly worsen basic and instrumental functional activity, the study of which is not given sufficient attention in the nosologies under consideration. Purpose - to study was to optimize the prediction of the outcomes of myocardial infarction (MI) in patients with frailty on the background of arterial hypertension (AH). To assess the prognostic significance of geriatric syndromes and indicators of endothelial dysfunction studied in the period from two to 4 months after the development of MI without ST segment elevation, followed by the development of regression models to predict functional activity and outcomes of MI after 6 months, three clinical groups were formed: patients 60-74 years old with MI, grade 1-2 hypertension without frailty; patients 60-74 years old with MI, grade 1-2 hypertension and pre-frailty; patients aged 60-74 years with MI, frailty and grade 1-2 hypertension. It was

found that the deterioration of functional activity and geriatric status 6 months after MI in patients with frailty and hypertension is due to frailty, cognitive disorders, hypomobility syndrome, sarcopenia and malnutrition. The leading prognostic markers associated with a high risk of MI complications after 6 months in elderly patients with frailty and hypertension are LDL, apolipoprotein A1 and apolipoprotein B. The created regression models make it possible to predict the functionality of patients after MI in combination with frailty and AH and, in case of its decrease, promptly implement a diversified strategy.

Key words: prognosis, myocardial infarction, senile asthenia syndrome, arterial hypertension

Введение

Согласно прогнозам экспертов и исследователей во многих странах продолжится увеличение доли пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и прежде всего ИМ и АГ [1, 2], что будет сопровождаться накоплением у них гериатрических синдромов, существенно ухудшающих базовую и инструментальную функциональную активность, изучению которых при рассматриваемых нозологиях уделяется недостаточное внимание [3, 4].

Вместе с тем специалистами акцентируется необходимость ранней диагностики гериатрических синдромов у больных, выполнения для этого скрининга или комплексной гериатрической оценки с целью выявления существующих проблем и проведения превентивных мероприятий по снижению их частоты и прогнозированию исходов ИМ на основе обнаруженных изменений [5].

В единичных публикациях сообщается о снижении физической активности у пожилых больных АГ, проходивших лечение в кардиологическом отделении [6]. Другие же гериатрические синдромы, в том числе ССА, практически не анализировались у пациентов, страдающих ИМ и АГ. Отсутствуют сведения об изменении функционального резерва у больных ИМ на фоне ССА и АГ.

Практически не осуществляется прогнозирование ИМ у пациентов с АГ, доказавшее свою эффективность при других заболеваниях, и, несмотря на имеющиеся немногочисленные сведения о том, что прогнозирование ИМ имеет научно-практическое значение [7] для тактики ведения и оценки течения ИМ в остром периоде заболевания и на отдаленную перспективу [8]. Неизвестны особенности прогнозирования ИМ у пациентов при сочетании ССА и АГ и, в частности, не прогнозировались динамика гериатрических синдромов, функциональный резерв сердечно-сосудистой системы и зависимость таких больных в посторонней помощи, что указывает на актуальность настоящего исследования. Вместе с тем современная гериатрия ориентирована на работу с функциональным статусом пациента, в то время как традиционный подход к ведению пациента с кардиологической патологией учитывает преимущественно клиничко-лабораторные исходы. В этой связи для развития гериатрии важно изучить

взаимосвязи между традиционными клиническими предикторами течения ИМ и его функциональными исходами в отношении сохранения функциональной активности пациентов.

Цель исследования – осуществление оптимизации прогнозирования исходов ИМ у пациентов с ССА на фоне АГ.

Материал и методы

Для оценки прогностической значимости гериатрических синдромов и показателей эндотелиальной дисфункции, исследованных в период от двух до 4 месяцев после развития ИМ без подъема сегмента ST, с последующей разработкой регрессионных моделей для прогнозирования функциональной активности и исходов ИМ через 6 месяцев было сформировано три клинические группы: пациенты 60-74 лет с ИМ, АГ 1–2 –й степени без ССА (n=80, средний возраст $68,4 \pm 3,1$ года); пациенты 60-74 лет с ИМ, АГ 1-2-й степени и старческой преаестенией (СП) (n=52, средний возраст $68,1 \pm 2,9$ лет); пациенты 60-74 лет с ИМ, ССА и АГ 1-2-й степени (n=114, средний возраст $69,4 \pm 3,5$ лет).

Все лабораторные исследования проведены в клинической лаборатории городской клинической больницы №1 г. Курска. Лабораторное исследование липидограммы выполнено на автоматическом анализаторе «Konelab 300», лептина, аполипротеинов – на анализаторе «PersonalLab» иммуноферментным анализом. Высокочувствительный С-реактивный белок (hs СРБ) определяли на биохимическом анализаторе BS-300 методом иммунотурбидиметрии. Уровень оксида NO₂ и NO₃ исследовали посредством спектрофотометра СФ 46 при длине волны 540 нм. Эндотелин-1, молекулы межклеточной адгезии, васкулоэндотелиальный фактор роста, десквамированные эндотелиоциты определяли иммуноферментным анализом с набором Biomedica ENDOTELIN. Показатели системной гемодинамики оценивали с помощью суточного монитора ВРLab МнСДП-3 (ООО «Пётр Телегин», Россия), эластичность сосудов – сфигмографической приставкой к данному комплексу. Офисное АД определялось двукратно сфигмоманометром НЕМ-7200 М₃.

АГ выявлялась в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» [9].

ССА верифицирован с учётом критериев, предложенных Fried L.P. et al [10].

Гериатрический статус, базовая и инструментальная функциональная активность исследованы в соответствии с «Клиническими рекомендациями Российской ассоциации геронтологов и гериатров». Когнитивные функции определяли по шкале MMSE [11]. Уровень депрессии оценивали по шкале Бека.

Комплексная гериатрическая оценка в указанных группах проведена через 6 месяцев в поликлинике городской клинической больницы №1 в г. Курске и включала изучение ССА, когнитивных нарушений, депрессии, синдрома гипомобильности, динапении, саркопении, риска и синдрома мальнутриции. Под функциональной активностью понималась способность пациентов самостоятельно или с посторонней помощью совершать те или иные функции (виды деятельности) [12].

Затем была проведена разработка регрессионных моделей методом пошаговой регрессии посредством блока «Регрессионный анализ» пакета «Statistica 10.0» для выполнения прогнозирования исходов ИМ у пациентов 60-74 лет с ССА и АГ. Для создания моделей использовались прогностически значимые показатели эндотелиальной дисфункции, наличие ССА, когнитивных нарушений, синдрома гипомобильности, саркопении и мальнутриции. Указанные выше данные заносились в специально созданные электронные таблицы Microsoft Office Excel и подвергались статистической обработке методом пошаговой регрессии. Синтезированные регрессионные модели использовались нами на следующем этапе исследования.

Результаты исследования

Среди данных пациентов нами изучены синдром гипомобильности, саркопении, старческой астении, когнитивного дефицита, уровень депрессии, риск и синдром мальнутриции, динапении. Распространённость указанных гериатрических синдромов представлена в **таблице 1**. Кардинальной особенностью сопоставляемых клинических когорт является высокая частота когнитивных расстройств у пожилых больных ИМ, ССА с АГ, которая в 7,4 раза превышает с достоверной разницей таковую у больных 60-74 лет с отсутствием ССА ($p < 0,001$). Обращает внимание высокая распространённость в основной группе синдрома гипомобильности, динапении. В частности, синдром гипомобильности представлен у $17,7 \pm 2,8$ среди пожилых людей без ССА и у $57,5 \pm 3,4$ на 100 обследованных – среди пожилых больных, страдающих ИМ, ССА и АГ, что существенно ухудшает гериатрический континуум, наряду с синдромом когнитивных нарушений, и снижает их функциональную активность. Депрессивные расстройства также чаще диагностировались у больных 60-74 лет с ИМ, ССА и АГ на 100 обследованных с достоверным различием. Только по синдрому мальнутриции не выявлено статистически значимой разницы в его распространённости в анализируемых группах, но риск развития мальнутриции всё же чаще отмечался у больных пожилого возраста с ССА.

Таблица 1 – Встречаемость через 6 месяцев гериатрических синдромов среди пациентов 60-74 лет с ИМ, АГ 1-2-й степени и их влияние на функциональность (на 100 обследованных)

Название гериатрического синдрома	Пациенты пожилого возраста с ИМ, АГ без ССА, n=80	Пациенты пожилого возраста с ИМ, ССА и АГ, n=114	p	ОШ
Синдром старческой астении	0,0	100,0	<0,001	7,2
Когнитивные расстройства	8,9±3,2	65,8±4,4	<0,001	4,3
Депрессивные расстройства	13,0±3,8	41,2±4,6	<0,05	1,1
Синдром гипомобильности	17,7±3,6	57,5±4,6	<0,001	3,9
Динапения	25,5±4,8	63,4±4,5	<0,001	0,8
Саркопения	14,1±3,9	31,2±4,3	<0,001	2,0
Риск мальнутриции	18,8±4,3	32,2±4,4	<0,01	0,6
Синдром мальнутриции	7,3±3,2	12,6±3,1	>0,05	1,3

Как видно из представленных в **таблице 1** результатов по величинам отношения шансов максимальной прогностической значимостью в снижении функциональной активности пациентов через 6 месяцев обладает ССА, наличие которого снижает функциональность в 7,2 раза. Важными гериатрическими предикторами ухудшения функциональности выступают также когнитивные расстройства и синдром гипомобильности, при наличии которых риск снижения функциональности увеличивается в 4,3 и 3,9 раза.

Таким образом, установлено, что ухудшение функциональной активности и гериатрического статуса через 6 месяцев после перенесенного ИМ у пациентов с ССА и АГ обусловлено ССА, когнитивными расстройствами, синдромом гипомобильности, саркопении и мальнутриции. С целью выяснения причин снижения функциональности изучены прогностическая значимость функционального резерва.

Уровень hsCRP в крови через 2-4 месяца у больных ИМ с АГ 60-74 лет без ССА составлял 3,3±0,1 мг/л и достоверно повысился у пациентов пожилого возраста с ИМ, СП и АГ до 4,1±0,2, а у пожилых с ИМ, ССА и АГ до 6,2±0,3 мг/л (p<0,01). Содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) соответственно составляло 215,4±2,2, 238,6±2,0 и 310,5±2,7 нг/мл (p<0,001). Отношение шансов (ОШ) для hsCRP, равное 1,8, а для ICAM-1 – 1,3 свидетельствует о большей прогностической значимости hsCRP в ухудшении течения ИМ при

сочетании ССА и АГ в 60-74 лет. Эти результаты доказывают также участие маркеров воспаления в прогрессировании ССА в стадии рубцевания у больных пожилого возраста с ИМ и АГ и требуют коррекции при реализации гериатрических мероприятий.

Изменения параметров эндотелиальной дисфункции через 2-4 месяца после ИМ у пациентов сравниваемых групп сопровождались статически достоверным снижением оксида у пациентов 60-74 лет с ИМ, СП и АГ по сравнению с больными 60-74 лет с ИМ и АГ (таблица 2). Однако снижение концентрации оксида азота не достигло достоверной разницы ($p > 0,05$). Наряду с этим у пациентов пожилого возраста с ИМ, СП и АГ статически достоверно увеличился уровень эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов и васкулоэндотелиального фактора роста ($p < 0,01$).

Таблица 2 - Эндотелиальная дисфункция у больных с ИМ и АГ, ИМ, СП и АГ и ССА в пожилом возрасте в стадии рубцевания ($M \pm m$)

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ и АГ, n=80	Пациенты пожилого возраста с ИМ, СП и АГ, n=52	Пациенты пожилого возраста с ИМ, ССА и АГ, n=114	ОШ
NO ₂ , мкмоль/л	7,4±0,2	6,7±0,2*	5,6±0,2**	1,6
NO ₃ , мкмоль/л	12,1±0,3	11,7±0,2	9,2±0,2**	1,7
NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	19,5±0,3	18,6±0,4	14,8±0,3**	1,6
Эндотелин-1, фмоль/л	7,85±0,8	11,94±0,7*	19,46±0,8**	4,1
Десквамированные эндотелиоциты, х /л	3,2±0,2	4,0±0,1*	7,8±0,3**	3,8
Васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл	542,8±3,2	551,4±2,8*	575,2±2,6**	1,4

* $p < 0,01$ между пациентами с ИМ и АГ и ИМ, АГ со СП,

** $p < 0,01$ между пациентами ИМ и АГ со СП и с ИМ, ССА с АГ.

Дестабилизация патологических процессов в эндотелии продолжилась при нарастании тяжести ССА у больных 60-74 лет с ИМ и АГ. В частности, все исследуемые параметры эндотелиальной дисфункции у пациентов пожилого возраста с ССА существенно ухудшились по сравнению с предыдущей стадией гериатрического синдрома. Расчётные величины отношения шансов свидетельствуют о том, что ключевыми предикторами неблагоприятных исходов ИМ у больных пожилого возраста с ССА служат: повышение содержания в крови

эндотелина-1 и десквамированных эндотелиоцитов, при указанных изменениях которых риск неблагоприятных исходов увеличивается соответственно в 4,1 и 3,8 раза.

Среди пожилых больных ИМ, СП и АГ по сравнению с пациентами 60-74 лет с ИМ и АГ установлено достоверное повышение общего холестерина до $6,0 \pm 0,05$ против $5,6 \pm 0,08$ ммоль/л, триглицеридов до $1,8 \pm 0,4$ против $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л, ЛПНП до $4,2 \pm 0,07$ против $3,6 \pm 0,05$ ммоль/л и лептина до $6,3 \pm 0,5$ против $4,2 \pm 0,4$ нг/мл. Других различий между названными группами не диагностировано. Однако у пожилых пациентов с ИМ, ССА и АГ по отношению к больным того же возраста с ИМ, СП и АГ выявлены статистически значимые различия по всем параметрам липидограммы. Развитие ССА сопровождалось особенно существенным подъёмом в крови аполипротеина В до $3,3 \pm 0,4$ против $1,9 \pm 0,3$ г/л, ЛПНП до $5,0 \pm 0,06$ против $4,2 \pm 0,07$ ммоль/л и снижением аполипротеина А₁ до $0,6 \pm 0,1$ против $1,1 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,01$).

Ведущими прогностическими маркерами, ассоциированными с высоким риском осложнений ИМ через 6 месяцев у пожилых пациентов с ССА и АГ выступают ЛПНП (ОШ=4,2), аполипротеин А₁ (ОШ=3,7) и аполипротеин В (ОШ=3,8). В связи с этим актуальным для улучшения липидограммы и прогноза функциональной активности является применение пациентами аэробных физических упражнений и статинов.

Посредством регрессионного анализа и изученных гериатрических синдромов разработана модель для прогнозирования функциональной активности пожилых больных ИМ с ССА и АГ через 6 месяцев:

$$Y_1 = -78,6 + 3,8x_1 + 2,9x_2 + 2,6x_3, \text{ где}$$

Y_1 – функциональная активность, x_1 – наличие ССА, x_2 – наличие когнитивного дефицита, x_3 – наличие синдрома гипомобильности. Специфичность созданной модели равна 79%, а чувствительность – 73%.

При помощи регрессионного анализа и показателей эндотелиальной дисфункции разработана прогностическая модель вероятности снижения функциональности через 6 месяцев у пациентов 60-74 лет с ССА:

$$Y_2 = 5,14 + 2,63x_4 + 2,18x_5, \text{ где}$$

Y_2 – функциональность больных ИМ, x_4 – содержание эндотелина-1, x_5 – содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови. Специфичность модели достигает 90%, а чувствительность – 88%.

Используя метод логистической регрессии построена математическая модель прогнозирования функциональной активности больных через 6 месяцев в зависимости от параметров липидтранспортной системы:

$Y_3 = 4,28 + 3,87x_6 + 3,29x_7 - 3,04x_8$, где

Y_3 – снижение функциональности, x_6 – уровень ЛПНП, x_7 – уровень аполипротеина В, x_8 – уровень аполипротеина А₁. Специфичность модели составляет 92%, а чувствительность – 89%.

Созданные регрессионные модели позволяют прогнозировать функциональность пациентов после ИМ при сочетании с ССА и АГ и в случае ее снижения оперативно осуществлять диверсифицированную стратегию.

Заключение

Разработаны и внедрены регрессионные модели для прогнозирования исходов инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении, отличающиеся включением гериатрических синдромов, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, аполипротеина А₁ и В, и обеспечивающие с высокой чувствительностью от 84% до 92% и специфичностью от 87% до 92% прогнозирование исходов инфаркта миокарда.

Список литературы

1. Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда": 33-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в Томске // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2018. – Т. 7, № 1. - С. 76-83
2. Gibson W.J. Machine learning versus traditional risk stratification methods in acute coronary syndrome: a pooled randomized clinical trial analysis // J Thromb Thrombolysis. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 1-9.
3. Correa A. Pharmacological management of hypertension in the elderly and frail populations // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, № 8. – P. 805-817.
4. Chudiak A. Relation between cognitive impairment and treatment adherence in elderly hypertensive patients // Clin Interv Aging. – 2018. – № 13. – P. 1409-1418.
5. Эделева А.Н., Сабгайда Т.П. Скрининг синдрома старческой астении среди пациентов участкового терапевта и пациентов отделений сестринского ухода // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 2.
6. Оленская Т.Л. Прогнозирование развития нефатальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 1. – С. 1383.
7. Солдатова О.В, Кубышкин А.В., Ушаков А.В. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - Т. 16, № 1. - С. 92-100.

8. Прудников А.Р. Качество жизни пациентов с различными формами ИБС (инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения) после стентирования коронарных артерий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 45-52.
9. Кобалова Ж.Д. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». – М.: ООО «Российское кардиологическое общество». – 2022. – 161с.
10. Fried L.P. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Geront. Med. Sci. - 2001. - Vol. 56, № 3. - P. 146-156.
11. Folstein M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189-198.
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. Клинические рекомендации «Старческая астения». – М.: ООО «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». – 2020. – 173с.

The list of reference

1. Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A. WHO program "Register of acute myocardial infarction": 33-year epidemiological study of myocardial infarction in Tomsk // Complex problems of cardiovascular diseases. - 2018. – Vol. 7, No. 1. - pp. 76-83
2. Gibson W.J. Machine learning versus traditional risk stratification methods in acute coronary syndrome: a pooled randomized clinical trial analysis // J Thromb Thrombolysis. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 1-9.
3. Correa A. Pharmacological management of hypertension in the elderly and frail populations // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, No. 8. – P. 805-817.
4. Chudiak A. Relationship between cognitive impairment and treatment adherence in elderly hypertensive patients // Clin Intervening. – 2018. – No. 13. – P. 1409-1418.
5. Edeleva A.N., Sabgaida T.P. Screening of senile asthenia syndrome among patients of a district therapist and patients of nursing departments // Social aspects of public health. – 2019. – Vol. 65, No. 5. – p. 2.
6. Olenskaya T.L. Forecasting the development of nonfatal outcomes in patients with hypertension of older age groups in the concept of geriatric syndromes // Modern problems of science and education. - 2015. - No. 1. – p. 1383.
7. Soldatova O.V., Kubyshkin A.V., Ushakov A.V. Dynamics of the level of proinflammatory cytokines in various variants of the course of acute myocardial infarction // Bulletin of Siberian medicine. - 2017. - Vol. 16, No. 1. - pp. 92-100.

8. Prudnikov A.R. Quality of life of patients with various forms of coronary artery disease (myocardial infarction, stable angina pectoris) after coronary artery stenting // Bulletin of the Vitebsk State Medical University. – 2019. – Vol. 18, No. 5. – pp. 45-52.
9. Kobalova Zh.D. Clinical recommendations «Arterial hypertension in adults». – Moscow: Russian Cardiological Society. – 2022. – 161p.
10. Fried L.P. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Geront. Med. Sci. - 2001. - Vol. 56, № 3. - P. 146-156.
11. Folstein M.F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12, No. 3. – P. 189-198.
12. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. Clinical recommendations «Senile asthenia». – Moscow: Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. – 2020. – 173p.