

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

ПРОБЛЕМЫ ХРУПКОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ ГЕРИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ

Комлева Ю.К.¹, Салмина А.Б.¹, Шпилюкова К.А.¹, Бондарь Н.И.^{1,2}, Шпилюкова Ю.А.¹, Иллариошкин С.Н.¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Старение сопровождается значительным ростом числа возраст-ассоциированных заболеваний, что оказывает серьезное влияние как на конкретного человека, так и на общество в целом. На фоне неуклонного роста числа пожилых людей в медицине активно используется концепция хрупкости, что подразумевает повышенную уязвимость к различным проблемам со здоровьем, связанную с уменьшением физиологических резервов на фоне старения, в том числе и ускоренного старения при нейродегенерации. Психосоциальные, экологические и возрастные биологические факторы вносят свой вклад в снижение физических и когнитивных способностей. Кульминация их действия приводит к состоянию, известному как физическая хрупкость, в дополнение к которому все больше исследователей выделяют феномен когнитивной хрупкости как проявление когнитивных нарушений на фоне нарастающей физической слабости. В обзоре представлен актуальный анализ литературы о хрупкости как многомерном и динамическом процессе, с акцентом на роль когнитивного резерва в старении. Рассматриваются данные поперечных и продольных исследований, показывающих, что когнитивная хрупкость связана с повышенным риском инвалидизации, ухудшением качества жизни, госпитализаций, смертностью и нейрокогнитивными расстройствами. Это подчеркивает важность введения данного понятия в клиническую практику гериатров и неврологов. В статье рассмотрены данные об эпидемиологии, используемых диагностических подходах, а также перспективы будущих исследований.

Ключевые слова: когнитивная хрупкость, физическая хрупкость, умеренные когнитивные расстройства, деменция, старение, индивидуальная траектория старения

Для цитирования: Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Шпилюкова К.А., Бондарь Н.И., Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Проблемы хрупкости в современной гериатрии и неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(1):4–15. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-4-15

Для корреспонденции: Комлева Ю.К., e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Фундаментальные аспекты нейропластичности в рамках модели трансляционной неврологии», №122041800164–3.

Информация об авторах

Комлева Ю.К., <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>; e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Салмина А.Б., <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>; e-mail: allasalmina@mail.ru

Шпилюкова К.А., <https://orcid.org/0009-0005-1182-478X>; e-mail: kristi14035@gmail.ru

Бондарь Н.И., <https://orcid.org/0009-0002-7008-7642>; e-mail: niko13bondar@gmail.com

Шпилюкова Ю.А., <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>; e-mail: shpilyukova@neurology.ru

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

FRAILITY IN MODERN GERIATRICS AND NEUROLOGY

Komleva Yu.K.¹, Salmina A.B.¹, Shpilyukova K.A.¹, Bondar N.I.^{1,2}, Shpilyukova Yu.A.¹, Illarioshkin S.N.¹

¹Brain Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Scientific Center of Neurology”, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aging is accompanied by a significant increase in the number of age-associated diseases, which has a serious impact on the individual and society. Against the background of a steady increase in the number of elderly people, the concept of frailty is now actively used in medicine. It implies increased vulnerability to various health problems associated with a decrease in physiological reserves against the background of aging, including accelerated aging in neurodegeneration. Psychosocial, environmental and age-related biological factors contribute to the decline in physical and cognitive abilities. Their culmination leads to the condition known as physical frailty, in addition to which a lot of researchers are emphasizing the phenomenon of cognitive frailty as a manifestation of cognitive impairment on the background of increasing physical weakness. The review presents an up-to-date analysis of the literature on frailty as a multidimensional and dynamic process, focusing on the role of cognitive reserve in aging. Evidence from cross-sectional and longitudinal studies is reviewed, showing that cognitive frailty is associated with increased risk of disability, impaired quality of life, hospitalizations, mortality, and neurocognitive disorders. This emphasizes the importance of introducing this concept into the clinical practice of geriatricians and neurologists. The article reviews data on the epidemiology, diagnostic approaches used, and perspectives.

Key words: cognitive frailty, physical frailty, moderate cognitive impairment, dementia, aging, individual aging trajectory

For citation: Komleva Yu.K., Salmina A.B., Shpiliukova K.A., Bondar N.I., Shpilyukova Yu.A., Illarioskin S.N. Frailty in modern geriatrics and neurology. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(1):4–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-4-15

For correspondence: Komleva Yu.K., e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study was financially supported by the state task “Fundamental aspects of neuroplasticity within the framework of the translational neurology model”, No. 122041800164–3

Information about authors

Komleva Y.K., <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>; e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Salmina A.B., <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>; e-mail: allasalmina@mail.ru

Shpiliukova K.A., <https://orcid.org/0009-0005-1182-478X>; e-mail: kristi14035@gmail.ru

Bondar N.I., <https://orcid.org/0009-0002-7008-7642>; e-mail: niko13bondar@gmail.com

Shpilyukova Y.A., <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>; e-mail: shpilyukova@neurology.ru

Illarioskin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

Received 15.08.2024

Accepted 17.09.2024

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера, КР — когнитивный резерв, КХ — когнитивная хрупкость, ОР — относительный риск, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, УКР — умеренные когнитивные расстройства, CDR — Clinical Dementia Rating (Клиническая рейтинговая шкала деменции), MMSE — Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса), MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), SPPB — Short Physical Performance Battery (Краткая батарея тестов физического функционирования).

Старение и хрупкость. По данным статистики, в 2020 г. доля людей в возрасте 65 лет и старше среди населения России составила 15,53%, а доля людей в возрасте 55–64 лет — 14,31%. Старение сопровождается значительным ростом числа возраст-ассоциированных заболеваний и инвалидизации, что оказывает серьезное влияние как на конкретного индивидуума, так и на общество в целом [1, 2]. Естественная инволютивная дисфункция мозга, свойственная пожилым людям, имеет определенные черты сходства с изменениями, наблюдаемыми при нейродегенеративных заболеваниях, однако для последних, как считает ряд авторов, характерен феномен «ускоренного старения» [3, 4].

Управление механизмами старения возможно на основе расшифровки новых фундаментальных механизмов этого процесса, а также внедрения новых диагностических, предиктивных и превентивных протоколов, в том числе новых шкал для оценки когнитивной дисфункции, прогноза клинического течения нейродегенеративных заболеваний и старения [5]. Старение представляет собой многокомпонентный, неоднородный, индивидуальный процесс. В связи с этим своевременная идентификация пациентов в зависимости от факторов риска, образа жизни, хронических заболеваний, поможет создать индивидуальную траекторию старения для

начала необходимых мероприятий и профилактики. На фоне неуклонного роста числа пожилых людей сегодня в медицине активно используется концепция хрупкости, которая указывает на повышенную уязвимость к различным проблемам со здоровьем, связанную с уменьшением физиологических резервов на фоне старения [8].

Хрупкость как многокомпонентный и динамический процесс. В наиболее общем виде хрупкость представляет собой состояние повышенной восприимчивости к стрессорным факторам (высокой или низкой температуре, острым заболеваниями или травмам и т.д.) [9]. Она может характеризоваться низким уровнем физического функционирования, когнитивных способностей либо того и другого, а также повышенной сложностью выполнения или зависимостью от окружающих в основных видах повседневной деятельности [10].

К настоящему времени предложено множество методик определения хрупкости; в одном из недавних систематических обзоров авторы выявили 67 различных диагностических инструментов для данного состояния [11]. Обилие таких инструментов говорит о том, что общепринятый консенсус в отношении определения понятия «хрупкость» еще не достигнут. Принято выделять одномерную модель (физическая хрупкость по L. Fried [12, 13]) и многомерную модель (кумулятивный синдром хрупкости по K. Rockwood [18, 19]) (рис. 1, см. на 2-й полосе обложки).

Модель физической хрупкости, предложенная L. Fried и соавт. [12], определяет хрупкость следующими пятью признаками: непреднамеренная потеря веса, истощение, мышечная слабость, медленный темп ходьбы и низкая физическая активность [13]. При этом наличие 3 или более из указанных признаков означает собственно хрупкость, а наличие 1 или 2 признаков — «предхрупкость» [12]. Возрастная саркопения представляется ключевым элементом хрупкости. Однако концепция хрупкости выходит

далеко за рамки физического измерения. С современных позиций следует ориентироваться на более многомерное определение хрупкости, что позволит адекватнее отразить широкий контекст функционирования человека [14, 15]. Многомерный подход к определению данного состояния основан на анализе взаимодействия между различными сферами: физической, психологической и социальной [16, 17]. В этом контексте хрупкость рассматривается как состояние, затрагивающее людей с потерями в одной или нескольких из этих областей функционирования [18, 19]. Такое определение было конкретизировано в различных оценочных инструментах [20]. Одним из них является индекс хрупкости, также известный как «Индекс накопления дефицита» (англ. — deficit accumulation index, DAI), разработанный как сумма «дефицитов здоровья», то есть симптомов, болезней, физических и когнитивных нарушений, инвалидизации, психосоциальных факторов риска и лабораторных отклонений. Большее количество дефицитарных состояний, выявленных у конкретного человека, соответствует большей вероятности хрупкости [18, 21]. Наибольшее внимание уделяется физическим нарушениям, поскольку исследования демонстрируют их негативное влияние на здоровье, включая повышенную заболеваемость и смертность. По данным крупного метаанализа, физическая хрупкость независимо ассоциируется с когнитивными нарушениями, включая деменцию, потерей работоспособности, госпитализацией и риском смерти [22]. В целом, проведение исследований, посвященных и другим аспектам хрупкости, таким как психологический, когнитивный и социальный домены, признается актуальным [8].

В ряде исследований была продемонстрирована связь между физической хрупкостью и различными когнитивными характеристиками, включая память, вербальную коммуникацию, пространственную ориентацию и скорость обработки информации. В клинических исследованиях показано, что лица с «предхрупкостью» имели более низкие показатели, связанные с памятью и другими когнитивными функциями, чем лица без физической хрупкости. Аналогичным образом, пациенты с синдромом хрупкости хуже справлялись с тестами, измеряющими скорость обработки информации, беглость устной речи и время реакции [23, 24]. Поперечные и продольные исследования показали, что пожилые люди с физической хрупкостью демонстрируют более низкие когнитивные показатели и больший риск когнитивного снижения и деменции, чем люди без хрупкости; показано также, что люди с когнитивным снижением или деменцией имеют более высокий риск физической хрупкости [24, 25].

В недавнем продольном анализе с участием 20 857 чел. из 12 стран в возрасте старше 50 лет были проанализированы такие показатели, как хрупкость и общий индекс познания (Cogindex), рассчитанный на основе беглости устной речи, немедленного и отсроченного воспроизведения информации. Более высокая склонность к когнитивным нарушениям была

обнаружена у женщин, а также у лиц с «предхрупкостью» и хрупкостью, что привело к появлению соответствующих рекомендаций о необходимости тщательного наблюдения за данными категориями пожилых пациентов [26, 27].

Хрупкость обусловлена развитием физического спада с сопутствующим влиянием генетических, экологических и психологических факторов. Клинические данные показывают, что среди пожилых людей нередко встречаются лица физически сохранные, но испытывающие когнитивные затруднения, и наоборот [13]. Таким образом, целесообразно не только рассматривать различные домены хрупкости (когнитивный, эмоциональный и психосоциальный) как связанные, но отличные друг от друга компоненты, — эти домены можно оценивать и отдельно от физической хрупкости для наиболее точного анализа и прогноза [13]. Некоторые общие механизмы, лежащие в основе этих процессов, представлены на рисунках (рис. 2, 3, см. на 2-й и 3-й полосах обложки). Эти механизмы были подробно рассмотрены в различных обзорах и выходят за рамки данной работы [28–30].

Индивидуальная траектория старения, когнитивный резерв и хрупкость. В последнее время накопились доказательства, позволяющие заключить, что хрупкость можно рассматривать как маркер биологического, а не хронологического возраста. В связи с этим подчеркивается необходимость выявления лиц с хрупкостью, подверженных риску неблагоприятных исходов различных клинических состояний, вне зависимости от их возраста, сопутствующих заболеваний или других проявлений [31]. Известно, что биологическое старение и хрупкость являются многофакторными процессами, основанными на сложных взаимодействиях между различными аспектами старения, а также многомерными и подверженными влиянию физических и психосоциальных факторов, помимо заболеваний систем, органов. Старение, по определению, является индивидуальным и гетерогенным процессом, и возрастные изменения, включая дегенеративные, дистрофические и иные изменения в органах, не происходят с одинаковой скоростью и в одинаковой степени у пожилых людей [32]. Траектория старения в типичных случаях связана с ухудшением нескольких когнитивных сфер, в то время как выраженность этих изменений специфична для каждого человека, что определяет индивидуальность данной траектории. У некоторых людей в определенный момент происходит резкое ухудшение когнитивных функций, тогда как у других когнитивные показатели остаются стабильными, демонстрируя тем самым «благополучное», или «успешное» старение (см. рис. 2, см. на 2-й полосе обложки) [33]. Кроме того, гетерогенность процесса старения и множественные его формы, случаи восстановления после тяжелых травм и других поражений мозга, а также отсроченное появление симптомов в процессе развития нейродегенеративных заболеваний породили гипотезу о наличии фундаментального «резерва», смягчающего ожидаемые

Глоссарий

Хрупкость (англ. Frailty) — гериатрический синдром, характеризующийся снижением резервных возможностей и ухудшением функционирования различных физиологических систем, что приводит к повышенной уязвимости к стрессовым факторам. Это состояние связано с возрастом и увеличивает риск неблагоприятных исходов, таких как госпитализация, падения и смерть.

Фенотипическая модель по Л. Фрид — концепция, описывающая хрупкость как гериатрический синдром, возникающий в результате совокупного ухудшения множества физиологических систем. Включает пять физических критериев, поэтому часто описывается как **физическая хрупкость**: непреднамеренная потеря веса, истощение, замедление скорости ходьбы, мышечная слабость и низкая физическая активность. Отсутствие критериев указывает на физическую устойчивость, наличие 1–2 критериев — «предхрупкость», ≥ 3 критериев — хрупкость.

Модель хрупкости по Роквуду, или модель накопления дефицита — подход, учитывающий различные медицинские, функциональные и психосоциальные аспекты для оценки хрупкости (около 70 различных состояний и нозологий). Модель предполагает, что накопление множества дефицитарных состояний увеличивает риск хрупкости.

Многомерная модель хрупкости — концепция, согласно которой хрупкость может быть разделена на три основных фенотипа: физическая хрупкость, когнитивная хрупкость и психосоциальная хрупкость, каждый из которых имеет свои специфические характеристики и факторы риска.

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) (англ. Mild cognitive impairment (MCI)) — состояние, характеризующееся объективно зафиксированными нарушениями когнитивных функций, которые выходят за пределы возрастной нормы, но не нарушают повседневную активность пациента.

Когнитивная хрупкость (КХ) (англ. Cognitive frailty) — концепция, описывающая сочетание УКР и физической хрупкости, определяемой пятью классическими признаками. Считается обратимой при наличии физической «предхрупкости»/хрупкости и субъективного когнитивного снижения, предшествующего УКР, и **потенциально обратимой** при совместном наличии физической предхрупкости/хрупкости и УКР.

Когнитивный резерв — способность мозга активно компенсировать повреждения и патологические изменения, используя существующие стратегии к обработке информации или задействуя компенсаторные стратегии. Это позволяет людям с высоким уровнем когнитивного резерва лучше справляться с повреждениями мозга по сравнению с людьми с низким уровнем когнитивного резерва. Данная концепция помогает объяснить различную восприимчивость когнитивных способностей или повседневных функций к старению мозга, патологиям или инсульту.

когнитивные нарушения [33, 34]. Эта гипотеза быстро заняла центральное место в исследовательском поле, стимулируя обсуждение таких понятий, как компенсация, поддержание функций мозга, резерв мозга, когнитивный резерв [33, 35].

Когнитивный резерв (КР) представляет собой парадигму, согласно которой определенные биологические, социальные и поведенческие факторы могут защищать от клинически значимого когнитивного снижения, даже при наличии нейродегенеративного процесса. Основой этой концепции является положение, что такие факторы, как образование, интеллектуальная профессиональная деятельность и некоторые другие виды активности, способствуют формированию более устойчивых нейронных связей, которые помогают сохранять когнитивные

функции. Исследования показывают, что люди с высоким КР демонстрируют большую устойчивость к патологическим изменениям, связанным с болезнью Альцгеймера (БА) [36, 37]. Это объясняет случаи несоответствия между показателями биомаркеров и клиническими проявлениями БА. Например, у пациентов с деменцией, вызванной БА, и высшим образованием наблюдается более выраженная патология мозга, включая снижение активности в височно-теменной области при исследовании с использованием ФДГ-ПЭТ (18F-фтордезоксиглюкозной позитронно-эмиссионной томографии), по сравнению с пациентами с деменцией при БА с низким уровнем образования с аналогичной степенью тяжести деменции. Эти результаты согласуются с гипотезой когнитивного резерва при БА, то есть при сопоставимом уровне когнитивных способностей пациенты с более высоким образованием способны лучше компенсировать снижение метаболизма ФДГ-ПЭТ по сравнению с испытуемыми с более низким когнитивным резервом (образованием).

Таким образом, дискуссия о том, что наличие амилоидных бляшек у пациентов без нарушения когнитивных функций свидетельствует в пользу вторичности аккумуляции бета-амилоида при БА, может быть дополнена утверждением о том, что именно различия в КР определяют вклад этого компонента в прогрессирование деменции [38, 39].

Поскольку КР представляет собой важный фактор, способный уменьшить риск когнитивного снижения, продолжается поиск инструментов для его объективной оценки. Существуют два основных подхода для определения когнитивного резерва: первый основывается на социально-поведенческих индикаторах (уровень образования в первой трети жизни, сложность профессиональной деятельности, социальная деятельность и досуг), а второй использует подходы с оценкой разницы между фактическими и прогнозируемыми когнитивными результатами нейропсихологических тестов. Отсутствие единого метода измерения КР рассматривается как основной недостаток концепции. Тем не менее, оба подхода показывают, что более высокие уровни КР связаны со снижением риска развития деменции. Так, высокий КР связан со снижением риска развития умеренных когнитивных нарушений и деменции на 47% (ОР: 0,53 [0,35, 0,81]) [40]. Несколько опубликованных исследований указывают также на потенциальную защитную роль КР у пожилых людей [41, 42].

Клиническое значение выделения понятия «когнитивной хрупкости». Добавление оценки когнитивных функций к фенотипу физической хрупкости привело к концептуализации когнитивной хрупкости. В 2013 году было предложено понятие когнитивной хрупкости (КХ) как гетерогенного клинического проявления, характеризующегося одновременным наличием как физической хрупкости, так и когнитивных нарушений при исключении БА или других причин деменции [1]. Наличие данного гериатрического синдрома повышает риск основных неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистых

событий, падений, инвалидизации, смерти) [43]. Например, исследование, в котором оценивались пожилые мужчины в китайской популяции, показало, что у людей с когнитивными нарушениями через 4 года чаще развивается физическая «предхрупкость» или хрупкость, чем у людей без когнитивных нарушений [44]. Другое популяционное исследование, проведенное среди пожилых людей, показало повышенный риск когнитивных нарушений среди участников с фенотипом физической хрупкости, а также то, что переход из состояния «предхрупкости» к хрупкости приводил к более быстрому снижению когнитивных функций [45]. Таким образом наличие КХ определяет одновременное наличие и физической хрупкости, однако физическая хрупкость может присутствовать без хрупкости когнитивной. Было высказано предположение, что КХ связана с более высоким риском деменции по сравнению с наличием только умеренного когнитивного расстройства или физической хрупкости [46]. Следовательно, реабилитация и другие вмешательства при наличии КХ могут быть особенно ценными для снижения заболеваемости деменцией. Чтобы облегчить такие меры и задержать прогрессирование деменции, необходимо выявить клинические особенности и факторы риска, отличающие КХ от физической хрупкости и УКР [47].

С введением термина «когнитивная хрупкость» в 2013 году число исследований, посвященных этому понятию, неуклонно растет. Данный термин использовался в более чем 390 статьях на PubMed (в период с 2013 по август 2024 г.), в основном, в обзорах и метаанализах. Однако до сих пор существуют разногласия относительно точной природы этого феномена, и поэтому необходимы дальнейшие исследования (см. рис. 3, см. на 3-й полосе обложки). Совместное возникновение физической и когнитивной хрупкости порождает дилемму, связанную с необходимостью решить, какое из этих состояний стоит на первом месте. Физический и когнитивный домены имеют общие молекулярные механизмы, составляя основу концепции когнитивной хрупкости. Несмотря на то, что физическое и когнитивное ухудшение могут развиваться по отдельности, эти общие механизмы могут определять их одновременное прогрессирование. Также весьма актуальной становится данная тема после пандемии коронавирусной инфекции, поскольку перенесенная инфекция и ее последствия могут спровоцировать новую волну хрупкости, а механизмы развития когнитивных нарушений и синдрома физической хрупкости схожие [48].

Как следует из вышесказанного, КХ является сложным феноменом, включающим как физическую хрупкость, так и когнитивные нарушения. Когнитивный компонент определяется как снижение когнитивных функций, не соответствующее критериям деменции, а физический компонент включает такие факторы, как слабость и усталость, и основывается на критериях диагностики физической хрупкости. Таким образом, КХ представляет состояние, отличное от физиологического старения мозга и потенциально обратимое. Оно возникает всегда обязательно

на фоне физической хрупкости, а степень когнитивной дисфункции находится в диапазоне между типичными для данного возраста изменениями и УКР [49].

Следует упомянуть, что ранее были предложены различные определения КХ (Таблица 1), а также диагностические критерии ее определения. Показано, что если объединить скрининговые тесты для оценки физического и когнитивного компонентов хрупкости (например, саркопении и УКР), то возможности выявления продромальной стадии нейродегенеративной патологии повышаются. Фактически, совместное использование физической и когнитивной хрупкости позволяет выявить наиболее высокий риск развития деменции и инвалидизации [22].

В этой связи мы полагаем, что основной целью выделения и определения данного состояния в клинике является разработка стратегий вмешательства, направленных на борьбу с прогрессированием когнитивной хрупкости и определением индивидуальной траектории старения. КХ представляет собой концепцию, которая изучается как в неврологии, так и в гериатрии. С позиции неврологии, КХ следует рассматривать как состояние, характеризующееся ослаблением когнитивных функций, которое может быть предшественником более серьезных когнитивных нарушений различной этиологии (сосудистая деменция, БА, деменция смешанного типа и др.). Неврологи используют определение КХ для оценки риска развития нейродегенеративных и иных заболеваний с когнитивной дисфункцией. Это позволяет идентифицировать пациентов, у которых данное состояние может прогрессировать к более тяжелым формам когнитивных нарушений [50]. В гериатрии же КХ рассматривается как часть общего концепта физической и когнитивной уязвимости, характерной для старения. Гериатры заинтересованы в выявлении и оценке КХ у пожилых пациентов, поскольку она может влиять на их автономность, качество жизни и риск развития осложнений.

Таким образом, введение и использование понятия КХ позволит более точно дифференцировать стадии когнитивного снижения в сочетании с физической хрупкостью, что важно для комплексной оценки состояния пациентов пожилого возраста. Системное изучение факторов риска и механизмов КХ, а также раннее выявление пациентов из групп риска, поможет лучше понять и предсказать трансформацию УКР в деменцию. Это, в свою очередь, позволит разработать и внедрить более эффективные стратегии профилактики и вмешательства, направленные на замедление прогрессирования как когнитивных, так и физических нарушений, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

Соответственно, фокус должен быть направлен на обобщающее определение КХ. Внедрение концепции КХ в практику врача-невролога требует тщательного рассмотрения критериев для ее определения и диагностики. Это включает разработку и применение стандартизированных методов оценки, которые позволят точно идентифицировать

Таблица 1

Основные определения когнитивной хрупкости и ассоциированных с ней понятий

№	Понятие	Определение	Источник
1	Потенциально обратимая когнитивная хрупкость	Одновременное наличие УКР и физической «предхрупкости» или хрупкости	[47, 51]
2	Обратимая когнитивная хрупкость	Субъективное снижение когнитивных функций в сочетании с положительными биомаркерами, указывающими на накопление амилоида и нейродегенерацию (маркеры, выявляемые в цереброспинальной жидкости или нейровизуализационные маркеры), а также наличие физической предхрупкости или хрупкости	[25]
3	Потенциально обратимая когнитивная хрупкость согласно Международной академии питания и старения (IANA), и Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (IAGG)	Гетерогенное клиническое состояние, характеризующееся одновременным присутствием физической хрупкости и когнитивных нарушений	[1,52]
4	Когнитивная хрупкость	Состояние, характеризующееся одновременным наличием физической хрупкости и УКР; исключение сопутствующей деменции, связанной с БА, или другими причинами деменции; потенциально обратимый процесс	[53]
5	Когнитивная хрупкость	Одновременное наличие физической хрупкости (медленная скорость ходьбы и/или мышечная слабость) и когнитивных нарушений (по крайней мере, на 1,5 стандартных отклонения ниже порогового значения после поправки на возраст и образование)	[54]
6	Синдром физического когнитивного снижения	Состояние, определяемое одновременным снижением скорости ходьбы, мышечной слабостью, и показателями $\geq 1,5$ стандартного отклонения ниже сопоставимых по возрасту/полу/образованию в любом тесте оценки когнитивных функций	[55]
7	Синдром моторно-когнитивного риска	Клинический синдром, характеризующийся сочетанием замедления походки и субъективного или объективного когнитивного снижения при отсутствии деменции или других неврологических заболеваний, способных объяснить эти изменения	[56]
8	Хрупкость мозга	Концепция, отражающая снижение резервных возможностей ЦНС, что делает мозг более уязвимым к воздействию различных стрессогенных факторов, а также к возникновению нейродегенеративных и сосудистых заболеваний мозга	[57]

Table 1

Basic definitions of cognitive frailty and associated terms

№	Term	Definition	Reference
1	Potentially reversible cognitive frailty	Simultaneous presence of MCI and physical “pre-frailty” (1 or 2 Fried frailty criteria) or frailty (3 or more Fried frailty criteria)	[47, 51]
2	Reversible cognitive frailty	Subjective cognitive decline combined with positive biomarkers of amyloid accumulation and neurodegeneration (cerebrospinal fluid markers, hyperphosphorylated tau protein, or neuroimaging markers) and the presence of physical pre-frailty or frailty	[25]
3	Potentially reversible cognitive frailty according to International Academy of Nutrition and Aging (IANA) and the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG)	Heterogeneous clinical manifestation characterized by the simultaneous presence of physical frailty and cognitive impairment	[1,52]
4	Cognitive frailty	Condition characterized by the simultaneous presence of physical frailty and MCI; exclusion of comorbid AD-related dementia or other causes of dementia; potentially reversible process	[53]
5	Cognitive frailty	Simultaneous presence of both physical frailty (slow walking speed and/or muscle weakness) and cognitive impairment (at least 1.5 standard deviations below threshold after adjusting for age and education)	[54]
6	Physical cognitive decline syndrome	Condition defined by concurrent decline in walking speed and muscle weakness, and scores ≥ 1.5 standard deviations below comparable age/sex/education on any test of cognitive assessment	[55]
7	Motor cognitive risk syndrome	A clinical syndrome characterized by a combination of gait slowing and subjective or objective decline in the absence of diagnosed dementia or other neurological disease capable of explaining these changes	[56]
8	Brain frailty	A concept that reflects the decreased reserve capacity of the CNS, which makes the brain more vulnerable to the effects of various stressors and the onset of neurodegenerative and vascular diseases	[57]

КХ и ее стадии. Также необходимо учитывать взаимосвязь когнитивных и физических компонентов хрупкости, что позволит более эффективно прогнозировать риск прогрессирования когнитивных нарушений и разрабатывать персонализированные стратегии вмешательства и профилактики.

Несмотря на разнообразие определений и оценки КХ, есть единое понимание, что пожилые люди с физической хрупкостью и когнитивными нарушениями подвержены большему риску неблагоприятных последствий для здоровья, чем те, у кого есть только одно из этих состояний [58]. Имеются также данные подтверждающие, что КХ представляет собой часть спектра сохраненных когнитивных функций, а не зарождающуюся БА. Хотя связь между КХ и БА в предыдущих исследованиях не является окончательно установленной, эти два состояния могут иметь общие факторы риска [59]. Более низкий КР на протяжении всей жизни, нарушение слуха и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания могут способствовать формированию КХ. В исследовании, сфокусированном на когнитивном аспекте хрупкости было показано, что в когорте взрослых людей с низкими когнитивными показателями не наблюдается структурных изменений в мозге, таких как атрофия, или нейрофизиологических признаков, характерных для БА. Когнитивная недостаточность взрослых людей с КХ может быть результатом кумулятивного воздействия многочисленных психосоциальных факторов риска в течение жизни и сопутствующих заболеваний [59]. Тем не менее, прогрессирование физической хрупкости и КХ приводит в конечном счете к физической инвалидности и деменции. Согласно оценкам некоторых исследователей [60], примерно у половины пациентов с УКР наблюдается прогрессирование в БА. Недавний метаанализ выявил, что коэффициент опасности одно-временного присутствия физической и когнитивной хрупкости составил 5,36 [22], что свидетельствует о высоком риске развития серьезных последствий при сочетании обеих форм хрупкости.

Поэтому в будущих исследованиях у пожилых пациентов следует изучить дополнительную ценность клинической гериатрической оценки, включая оценку КХ, и комплексного лечения, направленного на снижение хрупкости и уменьшение риска смертности [61].

Эпидемиология и диагностика когнитивной хрупкости. Исследования показали, что общая распространенность КХ в пожилом населении колеблется от 0,72% до 56,2% [62], причем в Европе и США она составляет от 0,72% до 39,70%, а в Азии — от 0,76% до 56,2% [62, 63]. Такой широкий диапазон оценок распространенности КХ зависит от условий проведения исследования (клиническое или популяционное), методов оценки хрупкости, используемых диагностических критериев и определений КХ. Тем не менее, большинство поперечных и продольных популяционных исследований показали, что различные модели КХ могут быть связаны с повышенным риском функциональной инвалидизации,

ухудшением качества жизни, госпитализацией, смертностью, распространенностью сосудистой и нейродегенеративной деменции, и недементных когнитивных расстройств (Таблица 2).

Отсутствие надежных и общепринятых операциональных критериев может ограничивать распространение концепции КХ [64]. Инструменты для выявления КХ были представлены примерно в одной трети исследований и варьируют от анкет для определения субъективного снижения когнитивных функций до скрининговых тестов и нейропсихологических батарей [49].

Как было описано выше, анализ распространенности КХ представляет собой сложную задачу из-за неоднозначности ее определения, отсутствия стандартизированных инструментов для оценки и ограниченного количества проспективных когортных исследований. Кроме того, важно подходить к результатам этих исследований с осторожностью, поскольку они часто отличаются по размеру выборки и методологии. В таблице 2 приведены используемые подходы для определения КХ.

Включение субъективных когнитивных нарушений [73] в модели КХ не только представляет собой вызов, но и дает возможность выявления и возможного раннего вмешательства для пациентов, которые могут находиться на пути к когнитивному снижению и деменции, но еще не достигли порога объективных когнитивных нарушений [74]. Кроме того, поскольку MMSE и CDR были разработаны как скрининговые инструменты для выявления деменции, связанной с БА, они в основном ориентированы на память и слабо чувствительны к другим когнитивным сферам, в частности к управляющим функциям. Для преодоления этого недостатка некоторые исследователи предлагают использовать широкий спектр нейропсихологических тестов (например, «Батарея лобной дисфункции», «Пять слов», «Прокладывание пути», тесты свободного и целенаправленного избирательного запоминания, субтест на подстановку цифровых символов пересмотренной шкалы интеллекта взрослых Векслера, тест на беглость речи). Данные тесты исследуют различные когнитивные сферы с разной чувствительностью, специфичностью, надежностью и валидностью, а некоторые из них могут быть чувствительны к возрасту пациента [75]. Поскольку у пациентов с КХ могут наблюдаться легкие когнитивные нарушения, более углубленная нейропсихологическая оценка, включающая по крайней мере один тест на когнитивную сферу, была бы более чувствительной и помогла бы понять, можно ли документировать различные подтипы КХ [49]. В связи с этим, чтобы выявить КХ, следует провести комплексную когнитивную оценку, которая охватывает исследование памяти и другие когнитивные функции, такие как управляющие функции и скорость обработки информации. Кроме того, было предложено принимать УКР как 1,5 стандартных отклонения ниже среднего значения для нормальных величин с поправкой на возраст, пол и образование

Таблица 2

Результаты исследований когнитивной хрупкости на основе разных подходов к определению и диагностике

Вид исследования и размер выборки	Способы оценки когнитивной хрупкости	Распространенность когнитивной хрупкости/основной результат исследования	Ссылка
Поперечное исследование, 271 пациент с КХ и сердечной недостаточностью	Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и шкала FRAIL	Общая распространенность КХ составила 49,4%, при этом 28,8% пациентов имели потенциально обратимую КХ и 20,7% — обратимую КХ	[65]
Поперечное исследование, 243 пожилых пациента с хронической обструктивной болезнью легких	Физическая хрупкость по фенотипу Fried и соавт. MMSE (Mini-Mental State Examination)	47 пациентов (19,3%) с КХ	[66]
Поперечное исследование, 372 пациента	Пациенты с хрупкостью (шкала Фенотип по Fried и соавт. ≥ 3) и УКР при исключении БА и других причин деменции	Распространенность КХ — 56,2%	[62]
Поперечное исследование, 1246 пожилых пациентов	Фенотип по критериям Fried и соавт. для физической хрупкости и MMSE для когнитивной хрупкости	КХ была преобладающим типом хрупкости (55,69%)	[67]
Поперечное исследование, 3202 обследуемых в возрасте 60 лет и старше	Фенотип по критериям Fried и соавт. для физической хрупкости и MMSE для когнитивной хрупкости	Распространенность физической хрупкости, прехрупкости, когнитивных нарушений и КХ составила 9,9, 33,9, 7,5 и 2,3%, соответственно	[68]
Рандомизированное контролируемое исследование, 20 пожилых людей, 24 месяца медицинского наблюдения	Шкала MoCA и Эдмонтонская шкала хрупкости (Edmonton Frail Scale)	После 24-недельного вмешательства в группе с КХ показано значительное улучшение выполнения когнитивных тестов	[69]
Слепое, рандомизированное контролируемое исследование, 93 обследуемых в возрасте 65 лет и старше, 6 месяцев наблюдения	Когнитивная хрупкость измерена по критериям Fried и соавт. и CDR (Clinical Dementia Rating)	В группе после 6 месяцев применения методики тайчицюань (Mindfulness-Based Tai Chi Chuan) выявлена меньшая распространенность хрупкости, лучшие когнитивные функции и физическая работоспособность	[70]
Рандомизированное контролируемое исследование, 607 участников, старше 65 лет	Когнитивный индекс хрупкости (Cognitive Frailty Index, CFI), компьютерный тест Струпа и оценка по краткой батарее тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB) ≤ 9 баллов	Увеличение среднего времени выполнения легкого задания (назвать цвет) на полсекунды повышало риск получить оценку SPPB ≤ 9 на 29%	[71]
Слепое рандомизированное исследование, период наблюдения 24 месяца, 1298 участников в возрасте 70–89 лет	Хрупкость и познавательные способности оценивались по индексу исследования остеопоротических переломов (Study of Osteoporotic Fractures, SOF) и модифицированной шкале MMSE (Modified Mini-Mental State Examination)	При первичном посещении КХ около 5%. Вероятность нарастания КХ была на 21% ниже в группе физической активности	[72]

Примечание: CFI — индекс когнитивной хрупкости (Cognitive Frailty Index), MMSE — Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination), MoCA — Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment), SOF — исследование остеопоротических переломов (Study of Osteoporotic Fractures), SPPB — краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery), УКР — умеренные когнитивные расстройства.

по любому тесту когнитивного функционирования для идентификации КХ [74]. Однако, имеющиеся данные указывают на отсутствие золотого стандарта операциональных критериев для выявления КХ, что затрудняет сравнение результатов различных исследований [75, 76].

Расширение концепции когнитивной хрупкости: вызовы и будущие перспективы. В заключение мы хотели бы выделить наиболее важные аспекты области исследований, которые необходимы для преодоления разрыва между теорией КХ и реальными подходами к ее оценке (измерению), а также для разработки и валидации комплексных фенотипов хрупкости в ее взаимосвязи с когнитивными функциями.

В первую очередь, стоит задача определить общие операциональные критерии КХ. Это станет важным шагом для предложения адекватных и широко

применимых клинических индикаторов. Разработка таких критериев и проведение оптимального нейропсихологического обследования могут значительно улучшить прогностическую способность оценки пациентов, а также выявлять пациентов из групп риска. Кроме того, четкие и единые критерии КХ играют важную роль в стандартизации оценки. Аналогично подходу, используемому для физической хрупкости, разработка простого, надежного и чувствительного опросника, контрольного списка или сокращенного скрининг-инструмента может помочь выявить пациентов, нуждающихся в дальнейшем нейропсихологическом обследовании. Это позволит стратифицировать пациентов с КХ с учетом наиболее действенных когнитивных функций и адаптироваться к индивидуальной траектории старения. Такие усилия помогут не только в совершенствовании диагностики КХ, но и в разработке более

Table 2

Results of research on cognitive frailty (CF) based on different approaches to definition and diagnosis

Type of study and sample size	Methods of assessing cognitive frailty	Prevalence of cognitive frailty/primary outcome of the study	Reference
Cross-sectional study, 271 patients with CF and heart failure	Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and the FRAIL scale	The overall prevalence of CF was 49.4%, with 28.8% of patients having potentially reversible cognitive frailty and 20.7% having reversible cognitive frailty	[65]
Cross-sectional study, 243 elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease	Physical frailty by Fried et.al. phenotype, MMSE	47 patients (19,3%) with cognitive frailty	[66]
Cross-sectional study, 372 patients	Patients with frailty (Fried et.al. phenotype scale ≥ 3) and MCI (MoCA 14–25 points) when AD and other dementia causes are excluded	Prevalence of cognitive frailty 56.2%	[62]
Cross-sectional study, 1246 elderly patients	Phenotype according to Fried et.al. criteria for physical frailty and MMSE for cognitive frailty	Cognitive frailty was the prevalent type of frailty (55.69%)	[67]
Cross-sectional study, 3202 patients aged 60 years and older	Phenotype according to Fried et.al. criteria for physical frailty and MMSE for cognitive frailty	Prevalence of physical frailty, pre-frailty, cognitive impairments and cognitive frailty were 9,9, 33,9, 7,5 и 2,3% respectively	[68]
A randomized controlled study, 20 elderly people, 24 months of medical observation	MoCA scale and Edmonton Frail Scale	After a 24-week intervention in the cognitive frailty group, a significant improvement in cognitive test performance was shown	[69]
Blinded, randomized controlled study, 93 patients aged 65 years and older, 6 months observation period	Cognitive frailty was measured with Fried et.al. criteria and CDR	The group after 6 months of taijiquan (Mindfulness-Based Tai Chi Chuan) technique showed less prevalence of frailty, better cognitive function and physical performance	[70]
Randomized controlled study, 607 patients aged 65 years and older	Cognitive Frailty Index (CFI), Stroop computerized test and Short Physical Performance Battery (SPPB) score ≤ 9 points	A half-second increase in the average time to complete an easy task increased the risk of an SPPB score ≤ 9 by 29%	[71]
Blinded, randomized controlled study, 24 months of medical observation, 1298 patients aged 70–89 years	Frailty and cognitive abilities were assessed using the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) and modified MMSE scale (3MSE)	At the primary visit, the CF level was about 5%. The probability of decline in cognitive frailty was 21% lower in the physical activity group	[72]

Note: CFI — Cognitive Frailty Index, MMSE — Mini-Mental State Examination, MoCA — Montreal Cognitive Assessment, SOF — Study of Osteoporotic Fractures, SPPB — Short Physical Performance Battery, MCI — mild cognitive impairment.

эффективных стратегий лечения и профилактики этого состояния [77].

Диагностика КХ должна включать не только клинический и нейропсихологический профили, но и комплекс биомаркеров, которые в совокупности могут свидетельствовать о наличии синдрома. При этом следует учитывать множество потенциальных биомаркеров, связанных с повышенным риском неблагоприятных исходов, поскольку не все из них предрасполагают к развитию хрупкости. Перспективными являются исследования, направленные на выявление ранних маркеров КХ, особенно у молодых пациентов, где эти изменения имеют более значимое патологическое и прогностическое значение.

В перспективе следует учитывать, что несмотря на то, что исследования физической хрупкости традиционно сосредотачиваются на пожилых людях старше 65 лет, когнитивную хрупкость, вероятно, не следует рассматривать как состояние, ограниченное гериатрической популяцией. Кроме того, КХ не просто отражает состояние уязвимости мозга вследствие старения. Она также может быть связана с патологическими изменениями мозга, цереброваскулярными или нейродегенеративными процессами, делая людей более подверженными когнитивному и двигательному ухудшению.

Фенотип КХ представляет собой попытку понять гетерогенность патогенеза взаимодействия когнитивных нарушений при физической слабости в отсутствие нейродегенеративной и иной диагностируемой патологии. Однако заявленная причинно-следственная связь, лежащая в основе этой новой клинической единицы, все еще мало показана в проспективных исследованиях [78]. В связи с этим требуется проведение исследований естественного прогрессирования физической хрупкости и когнитивных нарушений для выявления биологических и клинических маркеров, связанных с КХ [79].

Важно подчеркнуть, что текущие исследования КХ и способов ее оценки либо коррекции пока находятся на начальном этапе, что затрудняет внедрение их результатов в клиническую практику. Для такого внедрения необходимы многоцентровые исследования с большими выборками. Раннее выявление обратимой КХ может способствовать своевременному началу ряда мероприятий, увеличивающих КР и/или препятствующих прогрессированию физической хрупкости, что закономерно должно привести к более сохранному когнитивному статусу у стареющих людей. Кроме того, эти же мероприятия могут позволить удлинить пресимптоматическую стадию нейродегенеративного процесса, например, БА. КХ является важным показателем состояния мозга

и потенциального риска развития серьезных неврологических патологий.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках государственного задания «Фундаментальные аспекты нейропластичности в рамках модели трансляционной неврологии», № 122041800164–3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, Abellan van Kan G, Ousset P-J, Gillette-Guyonnet S, Ritz P, Duveau F, Soto ME, Provencher V, Nourhashemi F, Salva A, Robert P, Andrieu S, Rolland Y, Touchon J, Fitten JL, Vellas B. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(9):726–734. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0367-2>
- Qiu Y, Li G, Wang X, Zheng L, Wang C, Wang C, Chen L. Prevalence of cognitive frailty among community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2022;125:104112. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104112
- Statsenko Y, Kuznetsov NV, Morozova D, Liaonchyk K, Simiyu GL, Smetanina D, Kashapov A, Meribout S, Gorkom KNV, Hamoudi R, Ismail F, Ansari SA, Emerald BS, Ljubisavljevic M. Reappraisal of the Concept of Accelerated Aging in Neurodegeneration and Beyond. *Cells*. 2023;12(20):2451. doi: 10.3390/cells12202451
- Komleva Y, Chernykh A, Lopatina O, Gorina Y, Lokteva I, Salmina A, Gollasch M. Inflamm-Aging and Brain Insulin Resistance: New Insights and Role of Life-style Strategies on Cognitive and Social Determinants in Aging and Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2021;14:618395. doi: 10.3389/fnins.2020.618395
- Fang Y, Doyle MF, Chen J, Alosco ML, Mez J, Satizabal CL, Qiu WQ, Murabito JM, Lunetta KL. Association between inflammatory biomarkers and cognitive aging. Abdel Ghafar MT, ed. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274350. doi: 10.1371/journal.pone.0274350
- Zhao J, Han Z, Ding L, Wang P, He X, Lin L. The molecular mechanism of aging and the role in neurodegenerative diseases. *Heliyon*. 2024;10(2):e24751. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24751
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
- Goto T, Kishimoto T, Fujiwara S, Shirayama Y, Ichikawa T. Social frailty as a predictor of all-cause mortality and functional disability: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):3410. doi: 10.1038/s41598-024-53984-3
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2004;59(3):255–263. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/59/3/M255/579713>
- Lauretani F, Longobucco Y, Ferrari Pellegrini F, De Iorio AM, Fazio C, Federici R, Gallini E, La Porta U, Ravazzoni G, Roberti MF, Salvi M, Zucchini I, Pelà G, Maggio M. Comprehensive Model for Physical and Cognitive Frailty: Current Organization and Unmet Needs. *Front Psychol*. 2020;11:569629. doi: 10.3389/fpsyg.2020.569629
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Мильто А.С., Алексанян Л.А., Тухменев Е.А., Щедрина А.Ю., Розанов А.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Ерусланова К.А., Эсенбекова Э.Э., Федин М.А. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации Геронтологов и Гериатров. *Кардиология*. 2021;61(5):71–78. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runihina N.K., Frolova E.V., Milto A.S., Aleksanyan L.A., Tyukhmenev E.A., Shadrina A.Yu., Rozanov A.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Eruslanova K.A., Esenbekova E.E., Fedin M.A. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiologiya*. 2021;61(5):71–78. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1349>
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, Mcburnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES Copyright*. 2001;56(3):146–156. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/56/3/M146/545770>
- 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. *Nat Aging*. 2021;1(1):36–46. doi: 10.1038/s43587-020-00017-z
- Bosaeus I, Rothenberg E. Nutrition and physical activity for the prevention and treatment of age-related sarcopenia. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016;75(2):174–180. doi: 10.1017/S002966511500422X
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette-Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) task force. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(10):881–889. doi: 10.1007/s12603-009-0246-z
- Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(5):356–364. doi: 10.1016/j.jamda.2009.11.008
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722–727. doi: 10.1093/gerona/62.7.722
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24. doi: 10.1186/1471-2318-8-24
- Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: A systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2129–2138. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x
- Sacha J, Sacha M, Sobon J, Borysiuk Z, Feusette P. Is it time to begin a public campaign concerning frailty and pre-frailty? A review article. *Front Physiol*. 2017;8:484. doi: 10.3389/fphys.2017.00484
- Grande G, Haaksma ML, Rizzuto D, Melis RJF, Marengoni A, Onder G, Welmer AK, Fratiglioni L, Vetrano DL. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:96–103. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.001
- Bunce D, Batterham PJ, Mackinnon AJ. Long-term Associations Between Physical Frailty and Performance in Specific Cognitive Domains. Neupert S, ed. *The Journals of Gerontology: Series B*. 2019;74(6):919–926. doi: 10.1093/geronb/gbx177
- Lorenzo-López L, Blanco-Fandiño J, Cibeira N, Buján A, López-López R, Maseda A, Millán-Calenti JC. Clinical and Neuropsychological Correlates of Prefrailty Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:609359. doi: 10.3389/fmed.2020.609359
- Borda MG, Soennesyn H, Steves CJ, Osland Vik-Mo A, Pérez-Zepeda MU, Aarsland D. Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Dis-

- case. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019;9(1):176–183. doi: 10.1159/000496537
26. Li J, Zhu M, Zhao S, Liu X. Factors associated with frailty transitions among the old-old in a community. *Geriatr Gerontol Int*. 2023;23(6):405–410. doi: 10.1111/ggi.14579
27. de Maio Nascimento M, Ihle A, Gouveia ÉR, Marques A. Dynamic associations between frailty and cognition over 4 years: A population-based study on adults aged ≥ 50 from 12 European countries. *J Affect Disord*. 2024;354:536–543. doi: 10.1016/j.jad.2024.03.049
28. Niebla-Cárdenas A, Bareke H, Juanes-Velasco P, Landeira-Viñuela A, Hernández ÁP, Montalvillo E, Góngora R, Arroyo-Anllo E, Silvia Puente-González A, Méndez-Sánchez R, Fuentes M. Translational research into frailty from bench to bedside: Salivary biomarkers for inflammaging. *Exp Gerontol*. 2023;171:112040. doi: 10.1016/j.exger.2022.112040
29. Merchant RA, Chan YH, Duque G. GDF-15 Is Associated with Poor Physical Function in Pre frail Older Adults with Diabetes. *J Diabetes Res*. 2023;2023:2519128. doi: 10.1155/2023/2519128
30. Merchant RA, Chan YH, Anbarasan D, Aprahamian I. Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome with Sarcopenia and Systemic Inflammation in Pre-Frail Older Adults. *Brain Sci*. 2023;13(6):936. doi: 10.3390/brainsci13060936
31. Polidori MC, Sies H, Ferrucci L, Benzing T. COVID-19 mortality as a fingerprint of biological age. *Ageing Res Rev*. 2021;67:101308. doi: 10.1016/j.arr.2021.101308
32. Müller-Werdan U, Polidori MC, Simm A. On frailty and accelerated aging during SARS-Cov-2: senescence. *Ageing Clin Exp Res*. 2023;35(4):907–912. doi: 10.1007/s40520-023-02364-4
33. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging*. 2019;83:124–129. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022
34. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayew R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*. 1992;32(3):371–375. doi: 10.1002/ana.410320311
35. Nogueira J, Gerardo B, Santana I, Simões MR, Freitas S. The Assessment of Cognitive Reserve: A Systematic Review of the Most Used Quantitative Measurement Methods of Cognitive Reserve for Aging. *Front Psychol*. 2022;13:847186. doi: 10.3389/fpsyg.2022.847186
36. Stern Y. Cognitive Reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Personal View Lancet Neurol*. 2012;11:1006–1018. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
37. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2(1):135. doi: 10.1186/s40478-014-0135-5
38. Jia F, Liu H, Xu K, Sun J, Zhu Z, Shan J, Cao F. Mediating effects of cognitive reserve on the relationship between frailty and cognition in older people without dementia. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(6):1317–1325. doi: 10.1007/s41999-022-00703-8
39. Zijlmans JL, Lamballais S, Lahousse L, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, Luik AI. The interaction of cognitive and brain reserve with frailty in the association with mortality: an observational cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(4):e194–e201. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00028-3
40. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Andel R. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2021;31(2):233–250. doi: 10.1007/s11065-021-09478-4
41. Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? *Brain*. 2004;127(5):1191–1199. doi: 10.1093/brain/awh144
42. Li Y, Yu R, Si H, Liu Q, Bian Y, Yu J, Wang C. Effects of cognitive reserve on cognitive frailty among older adults: A population-based prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24(4):398–403. doi: 10.1111/ggi.14855
43. Ijaz N, Jamil Y, Brown CH, Krishnaswami A, Orkaby A, Stimmel MB, Gerstenblith G, Nanna MG, Damluji AA. Role of Cognitive Frailty in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(4):e033594. doi: 10.1161/JAHA.123.033594
44. Yu R, Morley JE, Kwok T, Leung J, Cheung O, Woo J. The effects of combinations of cognitive impairment and pre-frailty on adverse outcomes from a prospective community-based cohort study of older Chinese people. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:50. doi: 10.3389/fmed.2018.00050
45. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):248–255. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x
46. Bu ZH, Huang A Le, Xue MT, Li QY, Bai YM, Xu GH. Cognitive frailty as a predictor of adverse outcomes among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2021;11(1):e01926. doi: 10.1002/brb3.1926
47. Yoshiura K, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Miyagawa Y, Hidaka Y, Hashimoto M, Ikeda M, Takebayashi M, Shimodono M. Brain structural alterations and clinical features of cognitive frailty in Japanese community-dwelling older adults: the Arao study (JPSC-AD). *Sci Rep*. 2022;12(1):8202. doi: 10.1038/s41598-022-12195-4
48. König M, Gollasch M, Komleva Y. Frailty after COVID-19: The wave after? *Ageing Medicine*. 2023;6(3):307–316. doi: 10.1002/agm2.12258
49. Mantovani E, Zucchella C, Schena F, Romanelli MG, Venturelli M, Tamburin S. Towards a Redefinition of Cognitive Frailty. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;76(3):831–843. doi: 10.3233/JAD-200137
50. Hoogendijk EO, Afila J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet*. 2019;394(10206):1365–1375. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6
51. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev*. 2015;20:1–10. doi: 10.1016/j.arr.2014.12.004
52. Тарасова И.В., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Кухарева И.Н., Сырова И.Д., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Нарушения когнитивных функций у пациентов кардиохирургического профиля с синдромом старческой астении и преастенции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):57–63. [Tarasova IV, Sosnina AS, Kupriyanova DS, Kukhareva IN, Syrova ID, Trubnikova OA, Barbarash OL. Cognitive impairment in patients of cardiac surgery with senile asthenia syndrome and preasthenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(11):57–63. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231157>
53. Won CW, Lee Y, Kim S, Yoo J, Kim M, Ng TP, Kim H, Son SJ. Modified criteria for diagnosing “cognitive frailty.” *Psychiatry Investig*. 2018;15(9):839–842. doi: 10.30773/PI.2018.05.22
54. Tsutsumimoto K, Doi T, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, Ishii H, Shimada H. Cognitive Frailty as a Risk Factor for Incident Disability During Late Life: A 24-Month Follow-Up Longitudinal Study. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2020;24(5):494–499. doi: 10.1007/s12603-020-1365-9
55. Chen LK, Arai H. Physio-cognitive decline as the accelerated aging phenotype. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;88:104051. doi: 10.1016/j.archger.2020.104051
56. Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, Bridenbaugh SA, Buchman AS, Callisaya ML, Camicioli R, Capistrant B, Chatterji S, De Cock AM, Ferrucci L, Giladi N, Guralnik JM, Hausdorff JM, Holtzer R, Kim KW, Kowal P, Kressig RW, Lim JY, Lord S, Meguro K, Montero-Odasso M, Muir-Hunter SW, Noone ML, Rochester L, Srikanth V, Wang C. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*. 2014;83(8):718–726. doi: 10.1212/WNL.0000000000000717

57. Huang J, Zeng X, Hu M, Ning H, Wu S, Peng R, Feng H. Prediction model for cognitive frailty in older adults: A systematic review and critical appraisal. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1119194. doi: 10.3389/fnagi.2023.1119194
58. Sugimoto T, Arai H, Sakurai T. An update on cognitive frailty: Its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr Gerontol Int.* 2022;22(2):99–109. doi: 10.1111/ggi.14322
59. Kocagoncu E, Nesbitt D, Emery T, Hughes LE, Henson RN, Rowe JB, Cambridge Center for Ageing, Neuroscience. Neuropsychological and Brain Structural Markers of Cognitive Frailty Differ from Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience.* 2022;42(7):1362–1373. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0697-21.2021
60. Rossini PM, Cappa SF, Lattanzio F, Perani D, Spadin P, Tagliavini F, Vanacore N. The Italian INTERCEPTOR Project: From the Early Identification of Patients Eligible for Prescription of Antidementia Drugs to a Nationwide Organizational Model for Early Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(2):373–388. doi: 10.3233/JAD-190670
61. Lugtenburg A, Zuidersma M, Rius Ottenheim N, Rhebergen D, Oude Voshaar RC. Age-related subtypes of late life depression and mortality: A prospective clinical cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2024;39(2):e6064. doi: 10.1002/gps.6064
62. Li S, Nahar A, Zhang Q, Xing J, Li P, Zhang S, Sun X. Risk factors and a nomogram for predicting local recurrence in adult patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Digestive and Liver Disease.* Published online 2024. doi: 10.1016/j.dld.2024.04.004
63. Li X, Zhang Y, Tian Y, Cheng Q, Gao Y, Gao M. Exercise interventions for older people with cognitive frailty—a scoping review. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):721. doi: 10.1186/s12877-022-03370-3
64. Ruan Q, D'Onofrio G, Sancarlo D, Greco A, Lozupone M, Seripa D, Panza F, Yu Z. Emerging biomarkers and screening for cognitive frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(6):1075–1086. doi: 10.1007/s40520-017-0741-8
65. Xu J, Xiang L, Zhang H, Sun X, Xu D, Wu D, Chen C, Zhang Y, Gu Z. Prevalence and modifiable risk factors of cognitive frailty in patients with chronic heart failure in China: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):93. doi: 10.1186/s12872-024-03753-x
66. Wu X, Huang K, Jiang T, Yu H. Risk factors of cognitive frailty in elderly chronic obstructive pulmonary disease patients and its implication for death: a cohort study. *Psychogeriatrics.* 2024;24(2):295–302. doi: 10.1111/psyg.13073
67. Chehrehgosha M, Sharifi A, Meftah AM, Maleki H, Sajjadi-Jazi SM, Baharifar H, Khoshnevisan K, Sharifi F. Demographic and biological factors in interrelationships between physical, cognitive, psychological, and social frailty in community-dwelling older adults: Data from the Birjand Longitudinal Aging Study (BLAS). *Maturitas.* 2024;181:107905. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107905
68. Ma L, Zhang L, Sun F, Li Y, Tang Z. Cognitive function in Pre-frail and frail community-dwelling older adults in China. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):53. doi: 10.1186/s12877-019-1056-8
69. Wang X, Wu J, Zhang H, Zheng G. Effect of Baduanjin exercise on executive function in older adults with cognitive frailty: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2024;38(4):510–519. doi: 10.1177/02692155231215891
70. Jiayuan Z, Xiang-Zi J, Li-Na M, Jin-Wei Y, Xue Y. Effects of Mindfulness-Based Tai Chi Chuan on Physical Performance and Cognitive Function among Cognitive Frailty Older Adults: A Six-Month Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease.* 2022;9(1):104–112. doi: 10.14283/jpad.2021.40
71. Armstrong NM, Andrews R, Gross AL, Varma VR, Xue QL, Carlson MC. The association of a novel cognitive frailty index and physical functioning in older at-risk adults. *Aging Ment Health.* 2020;24(1):129–136. doi: 10.1080/13607863.2018.1531377
72. Liu Z, Hsu FC, Trombetti A, King AC, Liu CK, Manini TM, Fielding RA, Pahor M, Newman AB, Kritchevsky S, Gill TM. Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: The LIFE randomized clinical trial. *BMC Med.* 2018;16(1):185. doi: 10.1186/s12916-018-1174-8
73. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Николаева Н.С., Кротенкова М.В., Варакин Ю.Я., Пирадов М.А. Когнитивные нарушения у лиц среднего возраста и факторы риска cerebrovasкулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2018;118(6-2):27–31. [Gnedovskaya EV, Kravchenko MA, Nikolaeva NS, Krotchenkova MV, Varakin YuYa, Piradov MA. Cognitive disorders in the middle-aged population and cerebrovascular risk factors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(6-2):27–31. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro201811806227>
74. Nader MM, Cosarderelioglu C, Miao E, Whitson H, Xue QL, Grodstein F, Oh E, Ferrucci L, Bennett DA, Walston JD, George C, Abadir PM. Navigating and diagnosing cognitive frailty in research and clinical domains. *Nat Aging.* 2023;3(11):1325–1333. doi: 10.1038/s43587-023-00504-z
75. Vella Azzopardi R, Beyer I, Vermeiren S, Petrovic M, Van Den Noortgate N, Bautmans I, Gorus E. Increasing use of cognitive measures in the operational definition of frailty—A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2018;43:10–16. doi: 10.1016/j.arr.2018.01.003
76. Sargent L, Brown R. Assessing the current state of cognitive frailty: Measurement properties. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(2):152–160. doi: 10.1007/s12603-016-0735-9
77. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(5):23–29. [Vasenina EE, Gankina OA, Levin OS. Stress, asthenia and cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(5):23–29. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>
78. Rietman ML, Spijkerman AMW, Wong A, van Steeg H, Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Sindlinger T, Franceschi C, Grubeck-Loebenstein B, Bernhardt J, Slagboom PE, Tous-saint O, Debaq-Chainiaux F, Sikora E, Gonos ES, Breusing N, Stuetz W, Weber D, Grune T, Basso A, Piacenza F, Malavolta M, Collino S, Jansen EHJM, Verschuren WMM, Dollé MET. Antioxidants linked with physical, cognitive and psychological frailty: Analysis of candidate biomarkers and markers derived from the MARK-AGE study. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:135–143. doi: 10.1016/j.mad.2018.04.007
79. Xue QL, Buta B, Ma L, Ge M, Carlson M. Integrating Frailty and Cognitive Phenotypes: Why, How, Now What? HHS Public Access. *Curr Geriatr Rep.* 2019;8(2):97–106. <https://doi.org/10.1007/s13670-019-0279-z>