

Синдром старческой астении у пациентов с заболеваниями респираторной системы

Е.Д.Баздырев¹ ✉, Л.С.Гофман², О.Л.Барбараш¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бул., 6

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева» Министерства здравоохранения Кузбасса: 650066, Россия, Кемерово, Октябрьский просп., 22

Резюме

По мере старения населения заболевания легких, такие как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких — одни из наиболее распространенных у пожилых людей, представляют собой важную проблему для системы здравоохранения. Синдром старческой астении (ССА) — гериатрический синдром, который характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем, в т. ч. респираторной, приводит к повышенной уязвимости организма пожилого человека. **Целью** работы явился обзор исследований, при проведении которых затрагивались вопросы современного представления о ССА, патофизиологических изменений респираторной системы у пожилых, распространенности, а также возможных механизмах развития ССА у пожилых пациентов с заболеваниями респираторной системы. **Заключение.** ССА и заболевания респираторной системы тесно связаны между собой. С одной стороны, эти патофизиологические процессы закономерно присутствуют у пожилых людей, с другой — это сама патология, которая вносит дополнительные изменения, усиливающих процесс старения. Несомненно, изучение вопроса взаимодействия, а также влияния ССА на течение и исходы заболевания имеет огромное значение для улучшения прогноза у пожилых пациентов. Раннее распознавание ССА у пациентов с патологией респираторной системы поможет предотвратить или отсрочить ухудшение функциональности, инвалидности и смерти. При оценке степени «слабости» у пациентов могут улучшиться стратификация рисков и персонализированный подход к управлению данными рисками, а также результаты лечения.

Ключевые слова: астения, преастения, синдром старческой астении, респираторная система, пожилой пациент, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении у пациентов с заболеваниями респираторной системы. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 244–252. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-244-252

Frailty syndrome in patients with respiratory diseases

Evgeny D. Bazdyrev¹ ✉, Liudmila S. Gofman², Olga L. Barbarash¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”: Sosnoviy bul. 6, Kemerovo, 650002, Russia

² State Autonomous Health Institution “S.V.Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of Kuzbass: Oktyabrskiy prosp. 22, Kemerovo, 650066, Russia

Abstract

Respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease are especially prevalent in elderly people and have become a significant problem for healthcare due to ageing of population. Frailty syndrome (FS) is a geriatric syndrome characterized by an age-associated declines in physiologic reserve and functions of multiple systems, including respiratory system. This syndrome leads to increased vulnerability of the elderly. **The aim** of the study is to review the available data on modern understanding of FS, pathophysiological changes in the respiratory system associated with aging, the prevalence of FS, and its potential underlying mechanisms in elderly patients with respiratory diseases. **Conclusion.** FS is strongly associated with respiratory diseases. On one hand, these pathophysiological processes are inherent in elderly patients. On the other hand, the condition itself causes additional changes that enhance the aging process. Undoubtedly, their association and the influence of FS on the course and outcomes of the respiratory disease should be studied to improve the prognosis of elderly patients. Early recognition of FS in patients with respiratory diseases will help prevent or delay decline in physiologic reserve and functions of multiple systems and lower the disability and mortality rates. Comprehensive assessment of “frail” patients can assist in developing a better risk stratification and provide a personalized approach to managing these risks, as well as improve the patient outcomes.

Key words: asthenia, frailty, prefrailty, frailty syndrome, respiratory system, elderly patient, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The research was carried out with the financial support of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”.

For citation: Bazdyrev E.D., Gofman L.S., Barbarash O.L. Frailty syndrome in patients with respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 244–252 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-244-252

По мере старения населения (а данная тенденция является мировой) наиболее распространенными среди пожилых людей патологиями легких являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которые представляют собой важную проблему для системы здравоохранения. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, к пожилому и старческому возрасту относятся лица 60–75 и 75–90 лет соответственно. Исследований, направленных на изучение связи возраста с развитием патологии респираторной системы, достаточно много, однако патофизиологические взаимосвязи болезни и изменения гомеостаза, свойственные старости, отражены в единичных работах.

Современное представление о синдроме старческой астении (*frailty*)

Первые упоминания об особенностях пожилого человека, а именно — старческой астении (СА) отнесены к 1940-м годам, когда гериатрами была выделена подгруппа пожилых людей, чьи функциональные ограничения и сопутствующие заболевания оказались больше, чем можно было ожидать только в хронобиологическом возрасте [1]. Однако только в начале XXI в. это явление определено исследователями как отдельный синдром — *frailty* («хрупкость») [1]. В настоящее время упоминание «хрупкости» наиболее часто рассматривается как СА в результате накопления физиологического дефицита в нескольких взаимосвязанных системах, что приводит как к одновременным функциональным ограничениям, так и к уязвимости перед новыми стрессорами [1]. *Frailty* представляет собой «состояние риска», при котором относительно небольшой стрессор превышает сниженные в данный период физиологические резервы пожилого человека, что приводит к непропорциональному и потенциально катастрофическому ухудшению состояния его здоровья [1].

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации геронтологов и гериатров (2018), данные изменения объединены понятием синдром СА (ССА) — гериатрический синдром, который характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [2]. В гериатрии ССА связан с наиболее важным для пожилых людей последствием — потерей физического и когнитивного функционирования, необходимого для поддержания независимого образа жизни. Кроме того, ССА выявляется у пациентов с повышенным риском падений, госпитализации, ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, и смерти [1, 3–7].

В зависимости от методов оценки и разнородности населения распространенность ССА существенно различается [5, 8]. В общей популяции распространенность ССА увеличивается с возрастом, чаще отмеча-

ется среди женщин по сравнению с мужчинами [9], однако относительный риск смерти у женщин ниже, чем у мужчин [10]. По разным оценкам, СА развивается у 10,7 % лиц в возрасте старше 65 лет, у 15,7 % лиц 80–84 лет и 26,1 % — старше 85 лет [11]. Несмотря на это, ССА можно рассматривать как обычное явление, тем не менее оно отличается от старения, поскольку до 75 % пациентов старше 85 лет не являются «хрупкими» [8].

Среди хронических заболеваний, связанных с ССА, следует отметить такие как артериальная гипертензия, хроническое заболевание почек, остеоартрит, депрессия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, ревматоидный артрит, инсульт, патология периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ и ряд других хронических неинфекционных заболеваний [12–14].

Если придерживаться концепции, то можно отметить, что у «хрупких» пациентов с заболеванием легких выявляется повышенный риск обострений патологии бронхолегочной системы, а обострение при ССА ассоциируется как с большим ухудшением респираторной функции легких, так и с развитием фатального исхода [15–17]. Недавно *frailty* определена как фактор риска неблагоприятных исходов не только у пожилых пациентов с патологией легких, но и у относительно молодых больных [4, 5, 18].

Возраст-ассоциированные изменения респираторной системы

Говоря о влиянии ССА на течение заболеваний легких, необходимо помнить и о закономерных процессах, происходящих в респираторной системе и развивающихся с возрастом. Так, к основным патофизиологическим изменениям бронхолегочной системы, которые, как считается, происходят в процессе старения, относятся следующие:

- морфологические изменения (нарушения в составе легочной паренхимы, увеличение количества бокаловидных и уменьшение реснитчатых клеток; снижение активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов);
- снижение силы дыхательной мускулатуры;
- повышение ригидности грудной стенки, увеличение остаточного объема легких (и как следствие, развитие гиперинфляции с увеличением «мертвого пространства»);
- уменьшение площади альвеолярно-капиллярной мембраны;
- снижение жизненной емкости легких;
- уменьшение диаметра мелких воздухоносных путей (и как следствие, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)).
- снижение вентилиционного ответа на изокапническую гипоксию, утрату эластической тяги легких;
- повышенная микробная колонизация слизистых респираторного тракта;
- формирование гиперреактивности бронхов [19, 20].

Необходимо отметить, что с возрастом неизменными остаются такие параметры, как общая емкость

легких (что является важным различием между «старческой» эмфиземой и эмфиземой, обусловленной obstructивной патологией), сопротивление дыхательных путей и легочно-сосудистое сопротивление [19].

При наличии заболевания легких указанные патофизиологические процессы ускоряются. Известно, что показатели функции легких достигают максимума в возрасте 18–25 лет и после этого снижаются. Так, например, по результатам исследования, проведенного в Копенгагене [21], БА установлена у 1 095 участников из 17 506. Показано, что за 15 лет наблюдения у лиц данной категории наблюдалось двукратное снижение ОФВ₁ по сравнению с таковым у здоровых (снижение — 38 мл vs 22 мл в год).

Основные патофизиологические механизмы при синдроме старческой астении у пациентов с заболеванием бронхолегочной системы

Предполагаемые механизмы, лежащие в основе ССА, многочисленны и отражают сложность процесса старения. *C. López-Otín et al.* [22] предложены 9 молекулярных и клеточных признаков старения, на которые оказывают влияние генетика и эпигенетика, а также экологические факторы. К указанным накопительным молекулярным и клеточным повреждениям, ассоциированным с возрастом, отнесены следующие:

- истощение стволовых клеток;
- изменение межклеточных взаимосвязей;
- геномная неустойчивость;
- укорочение теломер;
- эпигенетические изменения;
- нарушение протеостаза (поддержания белкового гомеостаза);
- нарушение распознавания питательных веществ;
- митохондриальная дисфункция;
- клеточное старение.

В дополнение к указанным признакам старения (иммунное старение, митохондриальная дисфункция, укорочение теломер) другие предполагаемые причины ССА включают в себя отсутствие физической активности (гиподинамия), недостаточность питания и возраст-ассоциированные заболевания (например, деменция, остеопороз). Считается, что эти факторы индивидуально или в комбинации приводят к ряду патофизиологических нарушений, таким как хроническое воспаление, иммунное старение, эндокринная дисрегуляция, мышечная дисфункция и саркопения [23]. К тому же воздействие некоего стрессового фактора (в качестве которого может выступать любое заболевание, его нестабильное течение или обострение) может повлечь за собой превышение имеющихся физиологических резервов и привести не только к инвалидизации, но и к смерти.

Хроническое системное воспаление считается одним из основных патофизиологических процессов, приводящих к развитию ССА [24, 25]. Так, по данным проведенных исследований, у пациентов этой категории в сыворотке крови выявлены более высокие уровни провоспалительного цитокина — интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли-α (TNF-α)

и С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с таковыми у пожилых пациентов без признаков ССА [24, 25].

Как известно, воспаление играет важную роль в развитии как БА, так и ХОБЛ, что является одним из ведущих объединяющих факторов этих заболеваний и ССА [8, 26]. Кроме этого, известно, что при БА и ХОБЛ более высокие уровни системных воспалительных биомаркеров связаны с неблагоприятными исходами, такими как ускоренное снижение функции легких, риск развития более частых обострений и смерть. Также системное воспаление в настоящее время является признанным фактором риска для других сопутствующей патологий, обычно наблюдаемых у пациентов с респираторной патологией (БА и ХОБЛ), включая ИБС, атеросклероз, кахексию, анорексию и остеопороз [27–29].

Активность системного воспаления несет ответственность за развитие еще одного проявления ССА — саркопении [30]. Саркопения характеризуется прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц. При саркопении повышается риск неблагоприятных исходов — формируется зависимость от посторонней помощи, снижается качество жизни, повышается риск смерти [2]. Известно, что повышение уровней IL-6 и TNF-α непосредственно вызывает катаболизм мышц [30]. Другими механизмами саркопении являются дефицит белка и микроэлементов, эндокринная дисрегуляция [31], что также часто является возраст-ассоциированными патологическими процессами.

По данным ряда исследований показана связь между низкими показателями индекса массы тела (ИМТ) и снижением срока выживаемости у пациентов с ХОБЛ [32]. Однако согласно более поздним данным отмечено, что специфические неблагоприятные изменения в составе тела, особенно уменьшение мышечной массы, могут быть более надежными предикторами смерти по сравнению с только низким показателем ИМТ [33].

У пациентов с ХОБЛ старше 50 лет мышечная масса уменьшается на 1–2 % в год [33]. Кроме того, среди лиц в возрасте 50–60 лет и старше 60 лет показано, что мышечная сила снижается на 1,5 и 3,0 % в год соответственно [33]. Это явление, известное как саркопения, является важным показателем синдрома слабости. Показано, что саркопения встречается примерно у 5–13 % лиц старше 65 лет [34], а также у 20–40 % больных ХОБЛ, в число которых могут быть включены 10–15 % лиц с нормальной массой тела [32].

Целью исследования *Min Kwang Byun et al.* [35] с участием пациентов из Южной Кореи ($n = 80$) с установленным диагнозом ХОБЛ явились анализ распространенности саркопении, а также оценка взаимосвязи саркопении и системного воспаления. В качестве маркеров системного воспаления определены IL-6 и высокочувствительный TNF-α (*hsTNF-α*). Саркопения выявлена у 20 (25 %) больных ХОБЛ. Пациенты с саркопенией были значительно старше ($73,1 \pm 8,0$ года vs $66,8 \pm 8,7$ года; $p = 0,006$), у них отмечены более низкие показатели ИМТ ($21,1 \pm 1,7$ кг / м² vs $24,1 \pm 3,2$; $p < 0,001$), большее число сердечно-сосу-

дистых заболеваний (10 (50 %) vs 9 (15 %), $p = 0,003$) и более тяжелые симптомы одышки, оцененные с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) ($0,95 \pm 0,86$ балла vs $0,62 \pm 0,78$; $p = 0,044$). Значительных различий в частоте обострения ХОБЛ между пациентами 2 групп не отмечено.

Что касается воспалительных биомаркеров, то следует отметить значительно более высокие уровни *hs*TNF- α ($p = 0,013$) и IL-6 ($p = 0,044$) у пациентов с саркопенией по сравнению с таковыми у лиц без саркопении. По данным многомерного анализа показано, что существенными факторами, с помощью которых определяется наличие саркопении у пациентов со стабильной ХОБЛ, являлись старость (отношение шансов (ОШ) – 1,19; 95%-ный ДИ – 1,03–1,36), низкий ИМТ, наличие предыдущих сердечно-сосудистых заболеваний и высокий уровень *hs*TNF- α .

Для анализа распространенности саркопении у пациентов с ХОБЛ и определения, коррелирует ли саркопение с тяжестью и прогнозом ХОБЛ ($n = 91$), у пациентов в возрасте $67,4 \pm 8,7$ года и средним ИМТ $25,8 \pm 6,1$ кг / м² проводилась двуэнергетическая рентгенологическая абсорбциометрия (денситометрия) [36]. Диагноз саркопении устанавливался на основе индекса скелетных мышц, определяемого как соотношение показателей аппендикулярной мышечной массы / рост² (только для лиц с низкой массой тела) с поправкой на массу жира – у субъектов с нормальной или избыточной массой тела. Кроме того, у всех пациентов проведен расчет индекса BODE как инструмента, позволяющего прогнозировать риск летального исхода. Индекс BODE представляет собой мультипараметрическую систему оценки (в баллах) состояния пациента с ХОБЛ, включающую показатели ОФВ₁, дистанции, пройденной за 6 мин, оценку по mMRC и ИМТ. Пр продемонстрировано, что саркопение наблюдалась у 36 (39,6 %) пациентов без различий по полу, возрасту или статусу курения. Саркопение не была связана со степенью обструкции, ХОБЛ, ОФВ₁, и ИМТ. Процентное содержание жира в организме и общая мышечная масса были ниже у пациентов с саркопенией по сравнению с таковыми у пациентов без саркопении ($p < 0,001$). Установлена большая распространенность саркопении среди пациентов в квартилях BODE 3 или 4 по сравнению с квартилями 1 или 2 ($p = 0,009$). По результатам многофакторного анализа показано, что квартиль BODE был в значительной степени связан с саркопенией независимо от возраста, пола, статуса курения и стадии ХОБЛ.

По данным разных исследований, дисфункция эндокринной системы, особенно гипоталамо-гипофизарной, контролирующей метаболизм и использование энергии посредством сигнальных действий ряда гомеостатических гормонов, также связана с ССА [37]. Эндокринная дисфункция у пожилых, связанная с ССА, объясняется снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что является сигнальной мишенью для гормона роста и ключевым анаболическим эффектором мышц [38–40]. Кроме

того, у пациентов с признаками ССА наблюдается снижение уровня половых гормонов – эстрогена у женщин и тестостерона (дегидроэпиандростерона) – у мужчин, так же, как и уровня 25-гидроксивитамина D [38, 41–46].

Проблема синдрома старческой астении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме

У пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы детально описано влияние возраста на неблагоприятные исходы ССА. Так, например, у пациентов с ХОБЛ отмечаются признаки хронического системного воспаления и эндокринной дисрегуляции (оцениваемые по биомаркерам, включая IL-6, TNF- α , СРБ и IGF-1) по сравнению с таковыми у лиц без ХОБЛ [47]. Кроме того, при ХОБЛ более высокие уровни биомаркеров системного воспаления связаны с ухудшением физической функции, обострениями и смертью [1, 48, 49]. Саркопение и кахексия чаще встречаются при ХОБЛ по сравнению со здоровыми субъектами группы сравнения и независимо связаны с пониженной физической нагрузкой, функциональной способностью, состоянием здоровья, периода ремиссии после госпитализации, обусловленной обострением, а также смертностью [1, 50]. Кроме того, у пожилых лиц с ХОБЛ наблюдается дисфункция скелетных мышц на биохимическом, клеточном и структурном уровнях [1]. Предполагается, что ХОБЛ оказывает влияние на функцию эндокринной системы посредством гипоксемии, гиперкапнии, системного воспаления, а также терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [8].

Обнаружено немало исследований с участием больных БА. Так, по данным итальянских ученых *G. Ciprandi et al.* [51] продемонстрировано, что у пожилых (65–85 лет) пациентов ($n = 391$), несмотря на получаемую терапию высокими дозами ГКС, БА реже была контролируемой, в большей степени отмечались выраженные нарушения функции легких.

По результатам проспективного исследования *E. Rönmark et al.*, проведенного в Северной Швеции, показано, что у больных БА ($n = 309$) наименьшее достижение контроля, т. е. стабильное течение без ухудшения симптомов БА, наблюдалось у пациентов более старшего возраста, а именно – 50–60 лет [52].

Аналогичный вывод сделан *J. G. Zein et al.* [21]. Установлено, что пожилые пациенты с БА реже страдали атопией, у них отмечены более низкие показатели функции легких (ОФВ₁ – $76,04 \pm 20,08$ %_{долж.} vs $92,11 \pm 17,68$ %_{долж.} ($p < 0,0001$), форсированной жизненной емкости легких ($86,3 \pm 16,5$ %_{долж.} vs $99,4 \pm 14,9$ %_{долж.} ($p < 0,0001$) и более высокий уровень нейтрофилии дыхательных путей, определенный по результатам анализа бронхоальвеолярной лаважной жидкости ($2,5 \pm 4,5$ % vs $1,9 \pm 3,1$ %; $p = 0,03$) и мокроты ($51,1 \pm 27,0$ % vs $40,1 \pm 25,3$ %; $p < 0,0001$).

По данным многофакторного анализа показано, что тяжелая БА связана с возрастом старше 45 лет (ОШ – 2,73; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,96–

3,81). Кроме того, в более старшей возрастной группе наблюдалось более низкое качество жизни по сравнению с более молодыми пациентами по данным опросника о качестве жизни при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ): у пожилых пациентов – $4,24 \pm 1,31$; у более молодых – $4,70 \pm 1,26$; средняя разница составляла $-0,46$ ($-0,62$; $-0,30$).

По результатам перекрестного исследования, проведенного в Бразилии, больные БА ($n = 868$) были распределены по группам в зависимости от фенотипа БА (тяжелая, эозинофильная, атопическая и БА с необратимой обструкцией дыхательных путей) [53]. Более высокие шансы развития необратимой обструкции дыхательных путей отмечены у больных 41 года – 64 лет (ОШ – 1,83; 95%-ный ДИ – 1,32–2,54) и лиц ≥ 65 лет (ОШ – 3,45; 95%-ный ДИ – 2,12–5,60); тяжелые фенотипы БА отмечены у больных 41 года – 64 лет (ОШ – 3,23; 95%-ный ДИ – 2,26–4,62) и ≥ 65 лет (ОШ – 4,55; 95%-ный ДИ – 2,39–8,67) по сравнению с пациентами ≤ 40 лет.

Кроме того, низкие шансы развития атопического дерматита отмечены у больных БА 41 года – 64 лет (ОШ – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,39–0,79), ≥ 65 лет (ОШ – 0,47; 95%-ный ДИ – 0,27–0,84) и лиц с эозинофильным фенотипом 41 года – 64 лет (ОШ – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,46–0,84) и ≥ 65 лет (ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,24–0,64). Пожилые люди нуждались в большем количестве ингаляционных препаратов для лечения БА ($p < 0,01$), у них также выявлены более высокие показатели по опроснику по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) ($p < 0,01$) и худшая функция легких ($p < 0,01$).

Основной вывод, представленный по результатам приведенных в обзоре исследований, заключается в следующем: чем старше возраст пациента, тем реже отмечается контролируемая БА, тем тяжелее она протекает при менее благоприятном прогнозе. Действительно, дебют БА приходится на молодой, а порой и детский возраст. Закономерно, что длительное течение БА сопровождается в большей степени ремоделированием дыхательных путей, более выраженным снижением функции легких, у таких пациентов требуется назначение более агрессивной и многокомпонентной терапии, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Доказано, что риск тяжелой БА увеличивается на 7 % каждый год у пациентов до 45 лет, т. е. длительность БА является фактором риска тяжелой БА у молодых взрослых мужчин и женщин. Этим подтверждается идея о том, что продолжительная БА приводит к более тяжелому ее течению [21]. По данным представленных исследований возникает определенный вопрос о влиянии только возраста и, соответственно, длительности заболевания на течение БА или ССА, который встречается у пожилых пациентов с БА и обуславливает неблагоприятный исход. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования, при проведении которых учитывался бы не только возраст, но и наличие других проявлений ССА, оказывающих влияние на тяжесть БА.

Вместе с тем исследования ССА у взрослых с заболеваниями легких с использованием проверенных

инструментов малочисленны и сосредоточены на пациентах с ХОБЛ или смешанных популяциях больных с заболеваниями легких. N. Mittal et al. (Техас, США) проведен анализ данных, полученных у пациентов ($n = 120$) с ХОБЛ (56 %), БА (31 %), легочным фиброзом (9 %) и артериальной легочной гипертензией (13 %) [17]. Исходя из критериев *Fried's*, у 22 (18 %) пациентов отмечен ССА, у 76 (64 %) – преастения; у 22 (18 %) больных не выявлено признаков астении и преастении. О распространенности ССА среди лиц с различными заболеваниями легких не сообщалась. У пациентов с ССА отмечены более частые госпитализации и падения. По-видимому, ССА связан с большей вероятностью госпитализаций (76 %), по сравнению с пациентами с преастенией (60 %) и лиц без возрастных фенотипов (32 %).

Распространенность ССА у пациентов с ХОБЛ, по разным данным, колеблется в диапазоне 6,6–75,5 %, в зависимости от того, какие группы изучались и какие инструменты для скрининга ССА использовались [17, 54]. A. Marengoni et al. [15] по данным метаанализа 27 исследований показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития ССА в 2 раза выше по сравнению с таковым у лиц без ХОБЛ. В частности, распространенности преастении, т. е. состояния, предшествующего развитию ССА, которое характеризуется наличием отдельных его признаков, количественно недостаточно для установления диагноза ССА [4], частота преастении у пациентов с ХОБЛ составила 56 % (95%-ный ДИ – 52–60; I2 – 80,8 %), а распространенность СА – 19 % (95%-ный ДИ – 14–24; I2 – 94,4 %). Кроме этого, *frailty* коррелирует с тяжестью ХОБЛ [16].

C.A. Vaz Fragoso et al. [55] при использовании результатов продольного популяционного исследования сердечно-сосудистых заболеваний, целью которого являлось выявление факторов, связанных с началом и течением ИБС и инсульта у лиц ($n = 3\,578$) в возрасте 65–80 лет [56], оценена связь между слабостью и нарушением функции дыхания, включая их совокупное влияние на смертность. Наличие нарушения функции дыхания оценивалось по наличию респираторных нарушений при спирометрии. После поправки на соответствующие ковариаты установлено, что у лиц с преастенией и признаками ССА вероятность развития респираторных нарушений на 42 % выше по сравнению с таковой у пациентов без ССА. И наоборот, у лиц с нарушениями функции дыхания на исходном уровне отмечена на 58 % более высокая вероятность развития преастении или ССА по сравнению с таковой у участников без респираторных нарушений. Влияние исходной выраженности респираторных нарушений и ССА оказалось синергичным по влиянию на смертность. Самая высокая смертность отмечена среди участников с ССА и респираторной дисфункцией (скорректированное соотношение рисков – 3,91; 95%-ный ДИ – 2,93–5,22) по сравнению с лицами, у которых слабость и респираторные нарушения не наблюдались [55].

Аналогичный вывод сделан L. Lahousse et al. при проведении популяционного исследования ($n = 2\,142$:

402 (18,8 %) пациента с ХОБЛ и 1 740 (81,2 %) — без ХОБЛ) [16]. Показано, что при ХОБЛ более чем в 2 раза чаще наблюдался ССА по сравнению с таковым у пациентов без ХОБЛ. Кроме того, продемонстрирована зависимость степени тяжести уровня обструкции от частоты выявления ССА. Для оценки исходов пациенты наблюдались в среднем в течение 805 дней. По результатам данного наблюдения выявлено, что у пациентов с ССА и ХОБЛ отмечался почти в 3 раза более высокий уровень смертности по сравнению с таковым у лиц без признаков ССА и ХОБЛ. Таким образом, ССА явился более сильным фактором, определяющим смертность, по сравнению с ОФВ₁ или сопутствующей патологией [16].

У ХОБЛ и ССА отмечаются некоторые важные общие факторы риска. Так, нарушение функции дыхания может быть обусловлено совокупным воздействием табакокурения, респираторных инфекций, производственной пыли, загрязнения воздуха и самого пожилого возраста. В свою очередь, при нарушении функции дыхания риск неблагоприятных исходов может увеличиться. В дополнение к респираторной симптоматике внелегочные проявления при ХОБЛ (усталость, снижение массы тела и физической активности, мышечная слабость и остеопороз) очень похожи на симптомы СА. Как только развивается ССА, обострение ХОБЛ как один из возможных стрессоров может привести к прогрессирующему ухудшению состояния, включая прогрессирование заболевания, инвалидность и смерть. Частое сосуществование ХОБЛ и ССА, по-видимому, указывает на общие патофизиологические механизмы [8].

Заключение

Таким образом, *frailty* и заболевания респираторной системы тесно связаны между собой. С одной стороны, эти патофизиологические процессы закономерно присутствуют у пожилых людей, с другой — сама патология, которая вносит свои, дополнительные, изменения и усиливает процесс старения. Несомненно, изучение вопроса взаимодействия, а также влияния ССА на течение и исходы заболевания играют важную роль при улучшении прогноза у пожилых пациентов. Раннее распознавание ССА у пациентов с патологией респираторной системы поможет предотвратить или отсрочить ухудшение функциональности, инвалидность и смерть. При оценке степени «слабости» у пациентов могут улучшиться стратификация рисков и персонализированный подход к управлению данными рисками, а также результаты лечения.

По данным литературных источников установлено, что противоречие относительно лучшего инструмента оценки «слабости» у пожилых людей с заболеванием бронхолегочной системы продолжает оставаться актуальным вопросом. Некоторые инструменты подходят для скрининга состояния здоровья населения, в то время как другие — для оценки состояния амбулаторных пациентов или лиц, подвергшихся неотложной терапии. Бесспорно, для

создания более эффективных инструментов оценки, способных повысить эффективность скрининга, необходимы дальнейшие исследования в данной области, нацеленные на конкретные группы больных, что позволило бы применять в системе здравоохранения индивидуальные специфические особенности схемы лечения таких пациентов.

Литература

1. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Старческая астения: клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-rekomendatsii-ot01012018-h4397221/
3. Lin C.C., Li C.I., Chang C.K. et al. Reduced health-related quality of life in elders with frailty: a cross-sectional study of community-dwelling elders in Taiwan. *PloS One*. 2011; 6 (7): e21841. DOI: 10.1371/journal.pone.0021841.
4. Saum K.U., Dieffenbach A.K., Müller H. et al. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (3): 171–179. DOI: 10.1007/s10654-014-9891-6.
5. Shamlivan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res. Rev.* 2013; 12 (2): 719–736. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.001.
6. Bone A.E., Hepgul N., Kon S., Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (1): 85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664.
7. Eeles E.M., White S.V., O'Mahony S.M. et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012; 41 (3): 412–416. DOI: 10.1093/ageing/afs021.
8. Guan C., Niu H. Frailty assessment in older adults with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 1513–1524. DOI: 10.2147/CIA.S173239.
9. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M146–156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
10. Theou O., Brothers T.D., Pena F.G. et al. Identifying common characteristics of frailty across seven scales. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62 (5): 901–906. DOI: 10.1111/jgs.12773.
11. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
12. Limpawattana P., Putraveephong S., Inthasuwana P. et al. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1193–1198. DOI: 10.2147/COPD.S134233.
13. Angulo J., El Assar M., Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol. Aspects Med.* 2016; 50: 1–32. DOI: 10.1016/j.mam.2016.06.001.
14. Weiss C.O. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27 (1): 39–52. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.003.
15. Marengoni A., Vetrano D.L., Manes-Gravina E. et al. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2018; 154 (1): 21–40. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.014.
16. Lahousse L., Ziere G., Verlinden V.J.A. et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71 (5): 689–695. DOI: 10.1093/gerona/glv154.
17. Mittal N., Raj R., Islam E.A., Nugent K. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J. Prim. Care Community Health*. 2016; 7 (1): 10–15. DOI: 10.1177/2150131915603202.
18. Latham N.K., Harris B.A., Bean J.F. et al. Effect of a home-based exercise program on functional recovery following rehabilitation after hip fracture: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (7): 700–708. DOI: 10.1001/jama.2014.469.
19. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis.* 2012; 9 (1): 63–67. DOI: 10.1177/1479972311433766.

20. Дворецкий Л.И. Интерстициальные заболевания легких у пожилых. *Пульмонология*. 2014; (4): 91–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99.
21. Zein J.G., Dweik R.A., Comhair S.A. et al. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133490. DOI: 10.1371/journal.pone.0133490.
22. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
23. Walston J., Hadley E.C., Ferrucci L. et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54 (6): 991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
24. Leng S., Chaves P., Koenig K., Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50 (7): 1268–1271. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x.
25. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Savva G.M. et al. Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 3103–3109. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x.
26. Chen X., Mao G., Leng S.X. Frailty syndrome: an overview. *Clin. Interv. Aging*. 2014; 9: 433–441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
27. Баздырев Е.Д., Иванов С.В., Павлова В.Ю., Барбараш О.Л. Профилактика респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении планового коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; (1): 37–50. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-37-50.
28. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
29. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Взаимосвязь курения с показателями системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 264–271. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271.
30. Cesari M., Landi F., Vellas B. et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 192. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00192.
31. Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Fam. Pract.* 2012; 29 (Suppl. 1): i44–48. DOI: 10.1093/fampra/cmr063.
32. Maltais F. Body composition in COPD: looking beyond BMI. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (1): 3–4. DOI: 10.5588/ijtld.13.0868.
33. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.ame.2005.09.028.
34. Santilli V., Bernetti A., Mangone M., Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014; 11 (3): 177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269139/>
35. Byun M.K., Cho E.N., Chang J. et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 669–675. DOI: 10.2147/COPD.S130790.
36. Costa T.M., Costa F.M., Moreira C.A. et al. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (5): 415–421. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000040.
37. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010; 464 (7288): 529–535. DOI: 10.1038/nature08983.
38. Puts M.T., Visser M., Twisk J.W. et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 63 (4): 403–411. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02355.x.
39. Leng S.X., Cappola A.R., Andersen R.E. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004; 16 (2): 153–157. DOI: 10.1007/BF03324545.
40. Leng S.X., Hung W., Cappola A.R. et al. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (4): 499–502. DOI: 10.1093/gerona/gln047.
41. Joseph C., Kenny A.M., Taxel P. et al. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26 (3): 181–201. DOI: 10.1016/j.mam.2005.01.004.
42. Trivison T.G., Nguyen A.H., Naganathan V. et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): 2464–2474. DOI: 10.1210/jc.2011-0143.
43. Shardell M., Hicks G.E., Miller R.R. et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (1): 69–75. DOI: 10.1093/gerona/gln007.
44. Cawthon P.M., Ensrud K.E., Laughlin G.A. et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3806–3815. DOI: 10.1210/jc.2009-0417.
45. Eichholzer M., Barbir A., Basaria S. et al. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male*. 2012; 15 (4): 208–215. DOI: 10.3109/13685538.2012.705366.
46. Voznesensky M., Walsh S., Dauser D. et al. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009; 38 (4): 401–406. DOI: 10.1093/ageing/afp015.
47. Breyer M.K., Rutten E.P., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02686.x.
48. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0037483.
49. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
50. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
51. Ciprandi G., Schiavetti I., Ricciardolo F.L.M. The impact of aging on outpatients with asthma in a real-world setting. *Respir. Med.* 2018; 136: 58–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.018.
52. Rönmark E., Lindberg A., Watson L., Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma – report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2370–2377. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.011.
53. Ponte E.V., Lima A., Almeida P.C.A. et al. Age is associated with asthma phenotypes. *Respirology*. 2017; 22 (8): 1558–1563. DOI: 10.1111/resp.13102.
54. Park S.K., Richardson C.R., Holleman R.G., Larson J.L. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey Dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013; 42 (3): 163–170. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.07.004.
55. Vaz Fragoso C.A., Enright P.L., McAvay G. et al. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am. J. Med.* 2012; 125 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.
56. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1 (3): 263–276. DOI: 10.1016/1047-2797(91)90005-W.

Поступила: 04.09.19

Принята к печати: 18.02.20

References

1. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Senile asthenia: clinical guidelines]. 2018. Available at: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-rekomendatsii-ot01012018-h4397221/ (in Russian).
3. Lin C.C., Li C.I., Chang C.K. et al. Reduced health-related quality of life in elders with frailty: a cross-sectional study of community-

- dwelling elders in Taiwan. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e21841. DOI: 10.1371/journal.pone.0021841.
4. Saum K.U., Dieffenbach A.K., Müller H. et al. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (3): 171–179. DOI: 10.1007/s10654-014-9891-6.
 5. Shamliyan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res. Rev.* 2013; 12 (2): 719–736. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.001.
 6. Bone A.E., Hepgul N., Kon S., Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (1): 85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664.
 7. Eeles E.M., White S.V., O'Mahony S.M. et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012; 41 (3): 412–416. DOI: 10.1093/ageing/afs021.
 8. Guan C., Niu H. Frailty assessment in older adults with chronic obstructive respiratory diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 1513–1524. DOI: 10.2147/CIA.S173239.
 9. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M146–156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
 10. Theou O., Brothers T.D., Pena F.G. et al. Identifying common characteristics of frailty across seven scales. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62 (5): 901–906. DOI: 10.1111/jgs.12773.
 11. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
 12. Limpawattana P., Putraveephong S., Inthasuwana P. et al. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1193–1198. DOI: 10.2147/COPD.S134233.
 13. Angulo J., El Assar M., Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol. Aspects Med.* 2016; 50: 1–32. DOI: 10.1016/j.mam.2016.06.001.
 14. Weiss C.O. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27 (1): 39–52. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.003.
 15. Marengoni A., Vetrano D.L., Manes-Gravina E. et al. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2018; 154 (1): 21–40. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.014.
 16. Lahousse L., Ziere G., Verlinden V.J.A. et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71 (5): 689–695. DOI: 10.1093/gerona/glv154.
 17. Mittal N., Raj R., Islam E.A., Nugent K. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J. Prim. Care Community Health.* 2016; 7 (1): 10–15. DOI: 10.1177/2150131915603202.
 18. Latham N.K., Harris B.A., Bean J.F. et al. Effect of a home-based exercise program on functional recovery following rehabilitation after hip fracture: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (7): 700–708. DOI: 10.1001/jama.2014.469.
 19. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis.* 2012; 9 (1): 63–67. DOI: 10.1177/1479972311433766.
 20. Dvoretzkiy L.I. [Interstitial lung disease in elderly]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 91–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99 (in Russian).
 21. Zein J.G., Dweik R.A., Comhair S.A. et al. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133490. DOI: 10.1371/journal.pone.0133490.
 22. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
 23. Walston J., Hadley E.C., Ferrucci L. et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54 (6): 991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
 24. Leng S., Chaves P., Koenig K., Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50 (7): 1268–1271. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x.
 25. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Savva G.M. et al. Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 3103–3109. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x.
 26. Chen X., Mao G., Leng S.X. Frailty syndrome: an overview. *Clin. Interv. Aging*. 2014; 9: 433–441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
 27. Bazdyrev E.D., Ivanov S.V., Pavlova V.Yu., Barbarash O.L. [Prevention of respiratory complications in subjects with coronary artery disease when performing planned coronary artery bypass grafting]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistikh zabolevaniy*. 2016; (1): 37–50. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-37-50 (in Russian).
 28. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 29. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. et al. [Relationship between smoking and indicators of systemic inflammation in patients with coronary heart disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95 (3): 264–271. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271 (in Russian).
 30. Cesari M., Landi F., Vellas B. et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 192. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00192.
 31. Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Fam. Pract.* 2012; 29 (Suppl. 1): i44–48. DOI: 10.1093/fampra/cmr063.
 32. Maltais F. Body composition in COPD: looking beyond BMI. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (1): 3–4. DOI: 10.5588/ijtld.13.0868.
 33. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.ame.2005.09.028.
 34. Santilli V., Bernetti A., Mangone M., Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014; 11 (3): 177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269139/>
 35. Byun M.K., Cho E.N., Chang J. et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 669–675. DOI: 10.2147/COPD.S130790.
 36. Costa T.M., Costa F.M., Moreira C.A. et al. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (5): 415–421. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000040.
 37. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010; 464 (7288): 529–535. DOI: 10.1038/nature08983.
 38. Puts M.T., Visser M., Twisk J.W. et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 63 (4): 403–411. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02355.x.
 39. Leng S.X., Cappola A.R., Andersen R.E. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004; 16 (2): 153–157. DOI: 10.1007/BF03324545.
 40. Leng S.X., Hung W., Cappola A.R. et al. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (4): 499–502. DOI: 10.1093/gerona/gln047.
 41. Joseph C., Kenny A.M., Taxel P. et al. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26 (3): 181–201. DOI: 10.1016/j.mam.2005.01.004.
 42. Travison T.G., Nguyen A.H., Naganathan V. et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): 2464–2474. DOI: 10.1210/jc.2011-0143.
 43. Shardell M., Hicks G.E., Miller R.R. et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (1): 69–75. DOI: 10.1093/gerona/gln007.
 44. Cawthon P.M., Ensrud K.E., Laughlin G.A. et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3806–3815. DOI: 10.1210/jc.2009-0417.
 45. Eichholzer M., Barbir A., Basaria S. et al. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male*. 2012; 15 (4): 208–215. DOI: 10.3109/13685538.2012.705366.

46. Voznesensky M., Walsh S., Dauser D. et al. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009; 38 (4): 401–406. DOI: 10.1093/ageing/afp015.
47. Breyer M.K., Rutten E.P., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02686.x.
48. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0037483.
49. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
50. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
51. Ciprandi G., Schiavetti I., Ricciardolo F.L.M. The impact of aging on outpatients with asthma in a real-world setting. *Respir. Med.* 2018; 136: 58–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.018.
52. Rönmark E., Lindberg A., Watson L., Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma – report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2370–2377. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.011.
53. Ponte E.V., Lima A., Almeida P.C.A. et al. Age is associated with asthma phenotypes. *Respirology*. 2017; 22 (8): 1558–1563. DOI: 10.1111/resp.13102.
54. Park S.K., Richardson C.R., Holleman R.G., Larson J.L. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey Dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013; 42 (3): 163–170. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.07.004.
55. Vaz Fragoso C.A., Enright P.L., McAvay G. et al. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am. J. Med.* 2012; 125 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.
56. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1 (3): 263–276. DOI: 10.1016/1047-2797(91)90005-W.

Received: September 04, 2019

Accepted for publication: February 18, 2020

Информация об авторах / Author Information

Баздырев Евгений Дмитриевич — д. м. н., заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (384) 264-42-40; e-mail: edb624@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>)

Evgeny D. Bazdyrev, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; tel.: (384) 264-42-40; e-mail: edb624@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>)

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева» Министерства здравоохранения Кузбасса; тел.: (384) 264-42-40; e-mail: shelly.shell538@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>)

Liudmila S. Gofman, Pulmonologist, State Autonomous Health Institution “S.V.Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of Kuzbass; tel.: (384) 264-42-40; e-mail: shelly.shell538@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>)

Барбараш Ольга Леонидовна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (384) 264-33-08; e-mail: olb61@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>)

Olga L. Barbarash, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; tel.: (384) 264-33-08; e-mail: olb61@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>)

Участие авторов

Баздырев Е.Д. — анализ литературы, написание текста, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Гофман Л.С. — анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Барбараш О.Л. — анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Bazdyrev E.D. — literature analysis, text writing, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

Gofman L.S. — literature analysis, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

Barbarash O.L. — literature analysis, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.