

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, САРКОПЕНИИ И СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-40-48

УДК: 616-092+616.01:[616.233-002+616.74-007.23+616-053.9]

Сергеева В.А.¹, Рунихина Н.К.²

¹ ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Аннотация

Резюме. Оценка хронической обструктивной болезни легких как гетерогенного, системного хронического воспалительного возраст-ассоциированного заболевания в рамках старения и ведущих гериатрических синдромов представляет значительный интерес с позиции медицины старения. Понимание ключевых патогенетических механизмов, объединяющих процессы старения и хроническую обструктивную болезнь легких, может способствовать переосмыслению терапевтических концепций у пациентов с описываемой коморбидностью и рассматриваться базисом новых направлений профилактических мероприятий.

Цель обзора — актуализировать данные научных источников открытого доступа о патогенетических механизмах и клинических взаимосвязях хронической обструктивной болезни легких, саркопении, старческой астении.

Методы. Проанализированы зарубежные и отечественные научные публикации по данной тематике за последние 15 лет с помощью электронных библиотек PubMed/MedLine, Elsevier, eLibrary.

Заключение. Проведена комплексная оценка актуальных научных данных о патогенетических взаимосвязях хронической обструктивной болезни легких с процессом старения и ведущими гериатрическими синдромами — саркопенией и старческой астенией. Накоплено значительное количество информации, свидетельствующей об ухудшении клинических проявлений и прогноза пожилых пациентов с сочетанием описанных патологий, в связи с этим актуальность дальнейшего изучения этих коморбидностей сохраняется. Остается не совсем прозрачной причинно-следственная связь этих клинических проявлений: хроническая обструктивная болезнь легких приводит к развитию саркопении и старческой астении либо данные гериатрические синдромы лишь сопровождают хроническую обструктивную болезнь легких как заболевание, с наибольшей частотой проявляющееся в пожилом возрасте. Представляет значительный интерес выработка терапевтических стратегий для улучшения клинических исходов пожилых пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких, старческой астении и саркопении.

Ключевые слова: старение; хроническая обструктивная болезнь легких; саркопения; старческая астения.

Для цитирования: Сергеева В.А., Рунихина Н.К. Патогенетические и клинические взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких, саркопении и старческой астении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 1 (17): 40–48. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-40-48

PATHOGENETIC AND CLINICAL RELATIONSHIPS BETWEEN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, SARCOPENIA AND FRAILITY

Sergeeva V.A.¹, Runikhina N.K.²

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Abstract. The impact of aging and geriatric syndromes on chronic obstructive pulmonary disease, a complex, chronic inflammatory condition, is a subject of significant interest in aging medicine. Understanding the key pathogenic mechanisms that combine the aging process and chronic obstructive pulmonary disease can help rethink therapeutic concepts in patients with the described comorbidity and be considered the basis of new directions for preventive measures.

The purpose of the review is to update data from open access scientific sources on the pathogenetic mechanisms and clinical relationships of chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia, and frailty.

Methods. Foreign and domestic scientific publications on this topic over the past 15 years were analyzed using electronic libraries PubMed/MedLine, Elsevier, eLibrary.

Conclusion. An extensive examination of current scientific data was carried out to determine the pathogenetic connections between chronic obstructive pulmonary disease and the aging process, along with the prominent geriatric conditions of sarcopenia and frailty. A significant amount of information has been accumulated indicating deterioration in the clinical manifestations and prognosis of older patients with a combination of the described pathologies; therefore, the relevance of further study of these comorbidities remains. The cause-and-effect relationship of these clinical manifestations remains not entirely clear: chronic obstructive pulmonary disease leads to the development of sarcopenia and frailty, or these geriatric syndromes only accompany chronic obstructive pulmonary disease, as a disease that manifests itself most frequently in advanced age. There is significant interest in developing therapeutic strategies to improve the clinical outcomes of older patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease, frailty and sarcopenia.

Keywords: aging; chronic obstructive pulmonary disease; sarcopenia; frailty.

For citation: Sergeeva V.A., Runikhina N.K. Pathogenetic and Clinical Relationships between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sarcopenia and Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 1 (17): 40–48. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-40-48

МЕСТО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В КОНЦЕПЦИИ СТАРЕНИЯ

Среди более 300 существующих теорий старения исследовательская группа ведущих европейских геронтологов во главе с Carlos López-Otín [1] предлагает остановиться на 9 ведущих концептуальных клеточно-молекулярных механизмах, взаимосвязанных между собой и отвечающих трем основным, с точки зрения авторов, критериям. Во-первых, механизм должен проявляться в процессе нормального старения; во-вторых, его экспериментальное усугубление должно ускорить старение; в-третьих, его экспериментальное улучшение должно замедлить нормальный процесс старения и, следовательно, увеличить продолжительность здоровой жизни [1]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к категории распространенных заболеваний во всем мире, частота встречаемости которого увеличивается с возрастом; многими авторами трактуется как возраст-ассоциированное заболевание [2]. Действительно, проводя сравнительный анализ ведущих патогенетических механизмов старения и ХОБЛ, можно обнаружить точки соприкосновения по всем направлениям (рис. 1).

Однако если проанализировать наиболее распространенные неинфекционные болезни человека, включая атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, рак, большинство сердечно-сосудистых и нейро-дегенеративных заболеваний, то по многим патогенетическим механизмам можно также найти сходства со старением. В этой связи возникает вопрос: являются ли эти патологии «ключом зажигания» старения, приближают ли его или всего лишь сопровождают? Возможно ли каким-либо терапевтическим воздействием на общие патогенетические механизмы остановить или замедлить старение? К настоящему времени, как известно, дискуссия продолжается, но некоторые медикаментозные воздействия уже продемонстрировали определенную эффективность.

Согласно определению из Российских клинических рекомендаций 2021 года,

ХОБЛ — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [23]. В связи с этим становится понятно, что данный патологический процесс обусловлен длительным воздействием поллютантов (вредных факторов), попадающих в дыхательную систему, прежде всего при активном/ пассивном курении, а также при вдыхании загрязненного воздуха. Индекс курящего человека (число сигарет, выкуриваемых в день $\times$ стаж курения (в годах) /20, пачка/лет), являющийся также фактором риска развития ХОБЛ при достижении значения 10 и более, свидетельствует о зависимости воздействия основного экзогенного фактора — курения от экспозиции во времени. Таким образом, ХОБЛ — заболевание, требующее определенного времени развития, что можно проследить и на примере характерных для данной патологии патоморфологических изменений бронхиального дерева и дегенерации легочной паренхимы, которые развиваются постепенно и прогрессивно. Наиболее весомым доказательством возрастного аспекта в плане развития ХОБЛ являются статистические данные о регистрации новых случаев заболевания в различных возрастных группах. Так, по данным американских исследователей, ежегодно регистрируется примерно 200 новых случаев ХОБЛ у лиц моложе 45 лет в пересчете на 10 тыс. населения и до 1200 случаев в возрастной группе старше 45 лет, наибольший прирост случаев ХОБЛ отмечается в возрастной период от 65 до 74 лет [24, 25]. Многие авторы считают старение наиболее значимым фактором в развитии ХОБЛ [26], высказывается мнение и о том, что основной патогенетический механизм ХОБЛ — ускоренное преждевременное старение легких [27]. Изучение физиологии системы дыхания при старении и у пациентов с ХОБЛ позволило выявить сходные дегенеративные процессы: снижение эластической тяги легких, повышение ригидности грудной клетки, изменение газообмена, снижение мукоцилиарного клиренса, нарушение

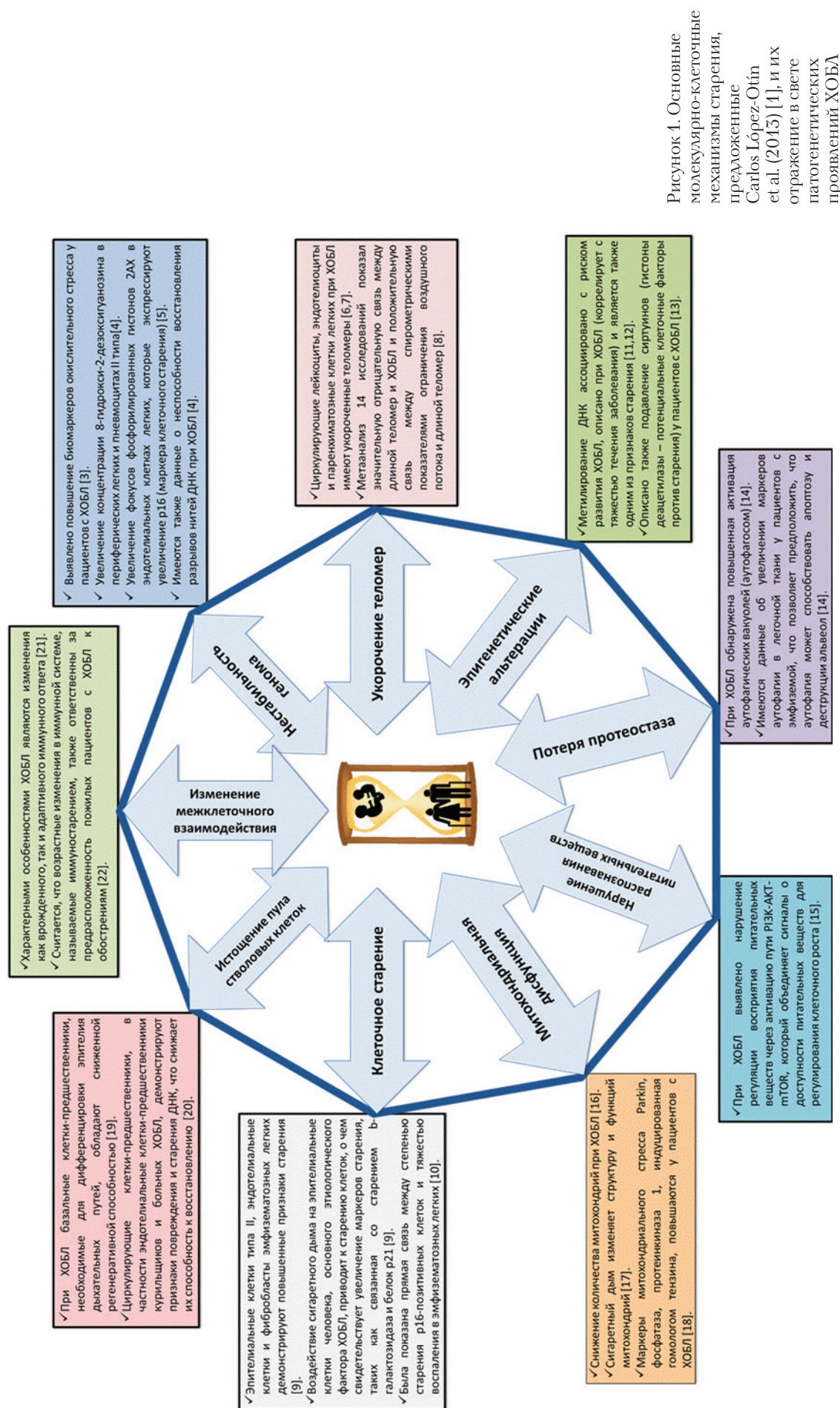


Рисунок 1. Основные молекулярно-клеточные механизмы старения, предложенные Carlos López-Otin et al. (2013) [4], и их отражение в свете патогенетических проявлений ХОБЛ

Сокр.: ГКС — глюкокортикостероиды

вазорегуляторной функции и дегенерация альвеол [26]. Структура изменений альвеолярной стенки при старении, обуславливающих так называемую «старческую эмфизему» и при ХОБЛ, тем не менее различается наличием разрушения клеточных структур и признаков воспаления в случае ХОБЛ [28]. Если рассмотреть возрастной фактор в качестве ключевого в развитии ХОБЛ, тогда бы у всех курильщиков пожилого и старческого возраста можно было бы выявить данное заболевание в разной степени выраженности. Фактически только у 15–20% курильщиков развивается клинически значимая ХОБЛ, что, вероятно, связано с целым рядом предпосылок, включающих генетически детерминированные различия в восприимчивости к воспалению и историю воздействия на организм патогенов (концепция иммуностарения), а также наличие коморбидностей [25]. Тем не менее связь старения и ХОБЛ можно обнаружить и с позиции рассмотрения ее системных эффектов.

САРКОПЕНИЯ И ХОБЛ: СЛОЖНОСТИ КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ

С конца 90-х годов XX века ХОБЛ предлагается рассматривать как гетерогенное, мультисистемное заболевание с большим количеством внутри- и внегочных проявлений, включающее потерю веса и нарушение питания, дисфункцию скелетных мышц, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, гормональные и метаболические нарушения, остеопороз, тревогу и депрессию [29]. В последнее время именно внегочными проявлениями ХОБЛ отводится ведущая роль в снижении функциональных возможностей пациентов с данным заболеванием [30]. Известно, что у пациентов с ХОБЛ можно выявить снижение мышечной массы, которое имеет большую выраженность с нарастанием степени тяжести заболевания, при наличии тяжелых обострений и преимущественно эмфизематозном фенотипе ХОБЛ («розовые пытельщики» — *pink puffers*) [30, 31]. Впервые о поражении скелетной мускулатуры при ХОБЛ медицинскому сообществу стало широко известно после доклада Richard Casaburi и Rik Gosselink для Американского торакального и Европейского респираторного обществ в 1999 году. Было постулировано, что дисфункция мышц конечностей может быть связана с повышенной смертностью, низким качеством жизни и увеличением обращения за медицинской помощью пациентов с ХОБЛ [32]. В настоящее время этот документ можно назвать революционным, так как более чем за 10 лет до появления первого консенсуса по саркопении была поднята ее проблематика [33]. В 2010 году European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) дала определение саркопении как многофакторного гериатрического синдрома,

проявляющегося снижением мышечной массы и функции и связанного с такими неблагоприятными последствиями для здоровья, как падения, инвалидность, госпитализация, низкое качество жизни и смертность [33]. Однако пересмотр концепции саркопении (EWGSOP II) в 2018 году изменил подход к данной нозологической форме. Было предложено выделять первичную, обусловленную старением, и вторичную, обусловленную целым рядом заболеваний и процессов, саркопению, а также признать ведущим проявлением данного патологического состояния снижение мышечной силы по сравнению со снижением мышечной массы, с целью облегчения диагностики саркопении в реальной клинической практике [34].

Статистические данные по распространенности саркопении среди пациентов с ХОБЛ разнятся в силу различных методик измерения и подходов к диагностике, составляя от 4,4% до 55% [35]. Много вопросов возникает и при трактовке самой саркопении у пациентов с ХОБЛ. С одной стороны, ХОБЛ, как было сказано выше, возраст-ассоциированное заболевание и наибольшая частота его манифестации приходится на пожилую и старческий возраст, при котором саркопения может быть первичной (связанной со старением), то есть в данной ситуации саркопению и ХОБЛ можно считать коморбидностью. А с другой стороны, было отмечено, что саркопения при ХОБЛ может возникать независимо от возраста как проявление системного эффекта данного хронического воспалительного заболевания, и поэтому ее можно считать вторичной (обусловленной самой ХОБЛ) [36]. В настоящее время в действующем консенсусе по саркопении [34] дефиниции первичной и вторичной саркопении до конца не прописаны, отсутствуют различия по методам и пороговым значениям для их различения. Становится очевидным, что возраст не может служить инструментом для дифференциации типов саркопении, так как вторичная форма саркопении может развиваться на фоне заболевания в пожилом возрасте, а не быть обусловленной только старением [37]. Неясными остаются и различия в терапевтических подходах при ведении различных вариантов саркопении. Гипотетически представляется наиболее перспективным влияние на вторичную форму как патологический процесс, зависимый и обусловленный первичным заболеванием или состоянием с разработанными с позиции доказательной медицины медикаментозными стратегиями коррекции. Несмотря на возникающие вопросы и не до конца ясную взаимосвязь ХОБЛ и саркопении, известно, что у саркопении и ХОБЛ есть общие патогенетические механизмы, которые могут объяснить частое сочетание этих патологий (рис. 2).

Если суммировать данные из недавнего систематического обзора по обсуждаемой проблеме, ведущими едиными патогенетическими

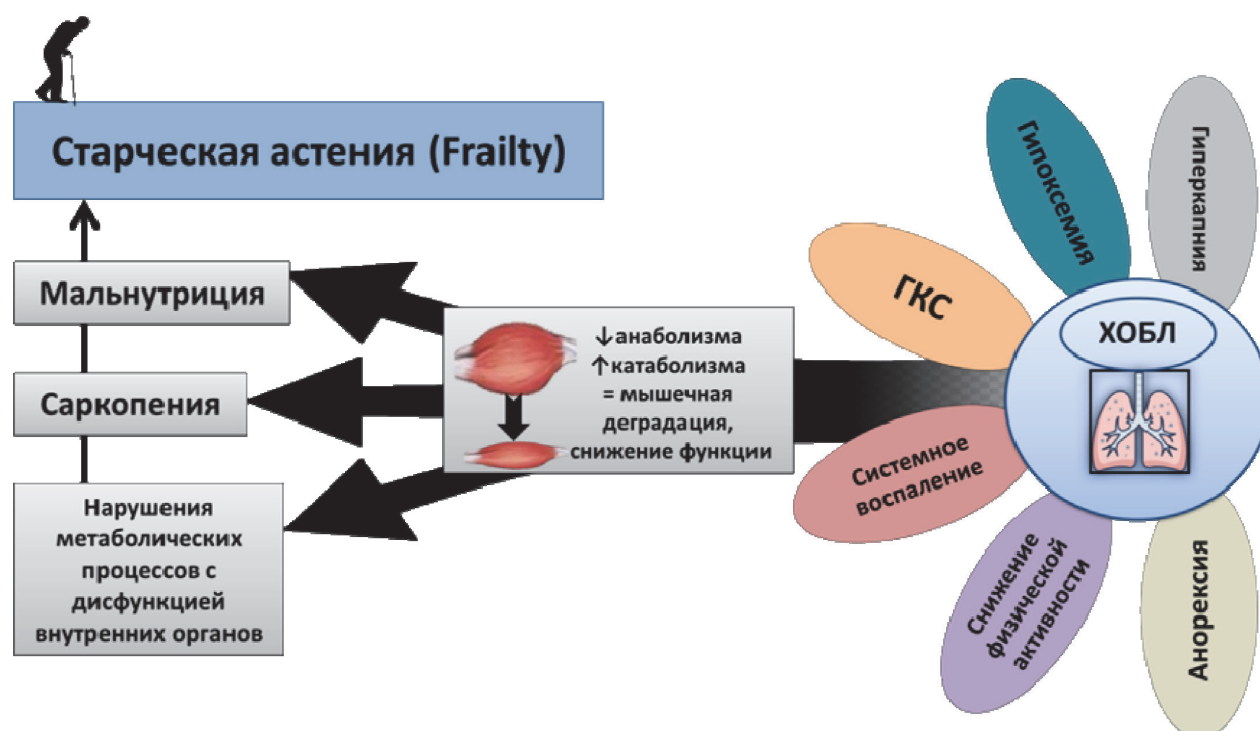


Рисунок 2. Взаимосвязь ХОБЛ с саркопенией и старческой астенией

механизмами ХОБЛ и саркопении могут рассматриваться гиперкапния, гипоксемия, системное воспаление, анорексия, снижение физической активности и применение ГКС, которые активизируют катаболические процессы в мышцах, приводя к деградации мышечной ткани и снижению ее функциональности [38]. Интересно, что, несмотря на неоднородность пропорций мышечных волокон у больных ХОБЛ [39], наблюдается преимущественный сдвиг от волокон I к волокнам II типа, что обратно коррелирует с тяжестью заболевания и может быть причиной усиления одышки и/или низкой работоспособности во время нагрузочных тестов. [32]. Напротив, возрастная потеря мышечной силы и массы в основном связана с денервацией и потерей мышечных волокон II типа [40]. Некоторые исследователи предлагают взять это расхождение в изменении структуры мышечных волокон за основу различий первичной и вторичной форм саркопении [41]. Важно понимать, что саркопения может затрагивать не только скелетную, но и дыхательную мускулатуру, что в свете понимания клинических проявлений и применения терапевтических стратегий ХОБЛ может иметь новое патогенетическое обоснование [42].

С саркопенией тесно связан еще один гериатрический синдром — старческая астения (СА), характеризующаяся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций различных органных систем и вызывающая повышенную уязвимость организма к воздействию эндо- и экзогенных факторов, высокий риск развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и преждевременной смерти [43].

В свою очередь, взаимовлияния ХОБЛ и СА также широко обсуждаются ввиду множества общих патогенетических факторов, лежащих в основе развития и прогрессирования обеих патологий, а также опосредованно через связь с саркопенией [43].

ХОБЛ И СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ

Несмотря на общность клинико-лабораторных проявлений с другими гериатрическими синдромами, большинство гериатров считают СА более емким понятием — мультисистемным расстройством, с целым рядом взаимосвязанных и независимых патогенетических механизмов, которые еще предстоит в полной мере изучить. Предполагается рассматривать СА как комплексное патологическое состояние пожилого возраста на стыке физиологической, физической, когнитивной и социальной «хрупкости» (frailty), в структуру которого могут входить все вышеперечисленные синдромы [44].

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность СА колеблется от 4% до 59% среди пожилых людей, проживающих в сообществах [45]. Пациенты с ХОБЛ представляют собой уязвимую когорту в большинстве случаев пожилых людей, у которых возможно наличие СА. Как было показано посредством саркопении, наличие общих патогенетических механизмов предполагает данное сочетание (рис. 2). Распространенность СА в популяции больных ХОБЛ варьирует от 9 до 64% по критериям фенотипической модели и от 9 до 28% в исследованиях, основанных на модели накопления дефицитов [46]. По данным этих же авторов, отмечается двукратное увеличение

распространенности СА у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [46].

В большом систематическом обзоре Brittany Koons et al. [47] анализируются различные факторы и клинические параметры, напрямую ассоциированные с развитием СА у пациентов с различными заболеваниями легких. В свою работу авторы

включили многочисленные данные исследований пациентов преимущественно с обструктивными (ХОБЛ) и интерстициальными заболеваниями легких, в структуре симптомов которых чаще выявляется астения. Их анализ представляет значительный интерес ввиду высвечивания целого ряда новых перспектив дальнейшего научного поиска (таб. 1).

Таблица 1.

Различные факторы и клинические параметры, ассоциированные с развитием старческой астении при легочных заболеваниях (Brittany Koons et al. [47])

Факторы, ассоциированные со старческой астенией (СА) у пациентов с заболеваниями легких (ЛЗ)	Примечание
Возраст	Риск развития СА увеличивается с возрастом среди пациентов с ЗЛ. Развитие СА отмечается в более раннем возрасте при наличии у пациентов ЗЛ.
Воспалительные биомаркеры	Повышение уровня провоспалительных цитокинов (СРБ, ФНО-, ИЛ-6, Р-селектин и др.) отмечено как при СА, так и при большинстве ЛЗ. Неясна роль системного воспаления в развитии СА при ЛЗ: причина, следствие, эпифеномен?
Анемия	Множество исследований высвечивают взаимосвязь наличия анемии у пациентов с ЛЗ и СА, при этом роль ее в развитии СА не определена.
Креатинин	Повышение и снижение креатинина в разных научных исследованиях были ассоциированы с СА у пациентов с ЛЗ. Низкий уровень креатина может быть отражением саркопении, которая рассматривается компонентом СА. Высокий уровень креатинина у пациентов с ХБП сопровождается слабостью, снижением активности, что может быть расценено как интоксикация уремическими токсинами либо низкоактивное воспалительное состояние.
Ожирение / висцеральное ожирение / саркопеническое ожирение	Висцеральное ожирение у пациентов с ЛЗ связано с СА. Основным механизмом, индуцирующим СА, признается повышение уровней провоспалительных адипокинов, т. е. системное низкоактивное воспаление. Пациенты с ЛЗ подвержены развитию саркопенического ожирения, которое, в свою очередь, может увеличить риск развития СА.
Полиморбидность	Мультиморбидность (сочетание с АГ, заболеваниями почек, онкопатологией, перенесенным ИМ, заболеваниями печени, артритом и др.) у пациентов с ЛЗ часто ассоциирована со СА.
Женский пол	В некоторых исследованиях СА была ассоциирована с женским полом у пациентов с ЛЗ, что можно объяснить различиями в иммунологическом ответе, половых гормонах, составом тела и др. Механизмы, объясняющие гендерные различия в развитии СА при заболеваниях легких, не обсуждались.
Тяжесть течения ЛЗ	Тяжелые клинические проявления ЛЗ (одышка, утомляемость, тревожность, депрессия) ассоциированы с СА.
Медикаментозное лечение ЛЗ	У пациентов с СА повышен риск побочных реакций на различные медикаменты. Полипрагматизация у пациентов увеличивает риск побочных эффектов, которые могут способствовать развитию СА.
Курение	Четкие статистические взаимосвязи курения (статуса, стажа, количества выкуриваемых сигарет в сутки и др.) с СА в большинстве исследований не получены. Предполагается большая патогенетическая роль воспаления и самого ЛЗ в развитии СА, но не курения как отдельного фактора.
Снижение физической активности	Один из важнейших факторов развития СА. Проведение физической реабилитации при ЛЗ способно уменьшить проявления СА.

Сокр.: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин, ЛЗ — легочные заболевания, СА — старческая астения, СРБ — С-реактивный белок, ФНО — фактор некроза опухоли альфа.

Взаимовлияние расстройств дыхания и СА было продемонстрировано в метаанализе Carlos Vaz Fragoso et al., опубликованном более 10 лет назад [48]. Отмечается наличие прямой и тесной взаимосвязи развития дыхательных нарушений на фоне СА, увеличение вероятности ограничения скорости воздушного потока (снижение ОФВ₁) и рестриктивных нарушений дыхания у лиц с наличием СА, а также повышение риска смерти при сочетании дыхательных расстройств и СА в 4 раза [48]. В последующем сходные результаты были получены при анализе данных 3132 участников биобанка Великобритании с ХОБЛ в возрасте 40–70 лет: отмечено более выраженное ограничение скорости воздушного потока (снижение ОФВ₁) у пациентов с ХОБЛ при сопутствующей СА с использованием фенотипической модели оценки СА (но не модели накопления дефицитов), также установлена связь СА с частотой госпитализаций при ХОБЛ и неблагоприятными исходами [49]. Отдельный интерес в этом исследовании [49] представляет акцент на проблематику оценки СА в подгруппе пациентов среднего возраста, у которых проявления астении, вероятно связанной с наличием ХОБЛ, некорректно трактовать и оценивать с позиций гериатрических шкал. Увеличение частоты госпитализаций, смертельных исходов от всех причин при ХОБЛ были связаны с СА как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, и в недавнем метаанализе Alessia Verduri et al. [50] авторы также поднимают вопрос о возможностях различных терапевтических стратегий в плане коррекции СА и улучшения качества жизни и исходов пациентов с ХОБЛ и СА [50].

Одно из наиболее оригинальных исследований последних лет продемонстрировало взаимосвязь недавно описанного нового фенотипа пациентов с ХОБЛ (с сохраненным индексом ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслера) > 70%, величина у пациентов с ХОБЛ должна быть < 70%, в английском варианте PRISm-пациенты (от англ. Preserved Ratio Impaired Spirometry — PRISm), который по данным ряда исследователей связан с увеличением риска неблагоприятных исходов, таких как респираторные симптомы, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, и СА [51]. Показана зависимость наличия сохраненного индекса Генслера у пациентов с ХОБЛ и ускоренного прогрессирования СА, поднимается вопрос необходимости дальнейшего изучения взаимоотношений данного спирометрического фенотипа в рамках ХОБЛ [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХОБЛ — гетерогенное хроническое воспалительное заболевание с системными эффектами, достаточно широко распространенное среди пожилых пациентов. Общие звенья патогенеза объединяют ХОБЛ с наиболее значимыми гериатрическими синдромами: саркопенией и старческой

астенией. Наличие у пациентов сочетания этих патологий часто ухудшает качество жизни и повышает риск неблагоприятных исходов. При этом многие вопросы взаимовлияний данных патологий остаются без ответа и требуют дальнейшего изучения. Расшифровка всех патогенетических механизмов, лежащих в основе развития данных коморбидных состояний, имеет ключевое значение для облегчения ранней диагностики СА и саркопении у пациентов с ХОБЛ и разработки новых эффективных терапевтических стратегий для их коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Сергеева В.А.: разработка концепции обзора, написание статьи, редактирование, Рунихина Н.К.: разработка концепции обзора, написание статьи, окончательное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194–217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
2. MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease?. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 5:S429–S437. doi:10.1513/AnnalsATS.201602-124AW.
3. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, MacNee W, De Boer WL. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:490–495. doi:10.1164/rccm.2110101.
4. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, Villetti G, Civelli M, Carnini C, Chung KF, et al. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax* 2014;66:521–527 doi:10.1136/thx.2010.156448.
5. Aoshiba K, Zhou F, Tsuji T, Nagai A. DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of COPD in smokers. *Eur Respir J* 2012;39:1368–1376. doi:10.1183/09031936.00050211.
6. Houben JM, Mercken EM, Ketelslegers HB, Bast A, Wouters EF, Hageman GJ, Schols AM. Telomere shortening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:230–236. doi:10.1016/j.rmed.2008.09.003.
7. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, Sarni M, Housset B, Weitzenblum E, Matrat M, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:566–571. doi:10.1164/rccm.200809-1398OC.
8. Albrecht E, Sillanpää A, E, Karrasch S, Alves AC, Codd V, Hovatta I, Buxton JL, Nelson CP, Broer L, Haan S, et al. Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease. *Eur Respir J* 2014;43:983–992. doi:10.1183/09031936.00046213.
9. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:643–649. doi:10.1165/rcmb.2003-0290OC.

10. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence exacerbates pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:59–70. doi:10.1159/000268287.
11. Sood A, Petersen H, Blanchette CM, Meek P, Picchi MA, Belinsky SA, Tesfaigzi Y. Wood smoke exposure and gene promoter methylation are associated with increased risk for COPD in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1098–1104. doi:10.1164/rccm.201002-0222OC.
12. Wan ES, Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, Bacherman H, Rennard SI, Agusti A, Anderson W, Lomas DA, Demeo DL. Cigarette smoking behaviors and time since quitting are associated with differential DNA methylation across the human genome. *Hum Mol Genet* 2012;21:3073–3082. doi:10.1093/hmg/dds135.
13. Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:861–870. doi:10.1164/rccm.200708-1269OC.
14. Chen ZH, Lam HC, Jin Y, Kim HP, Cao J, Lee SJ, Ifedigbo E, Parameswaran H, Ryter SW, Choi AM. Autophagy protein microtubule-associated protein 1 light chain-3B (LC3B) activates extrinsic apoptosis during cigarette smoke-induced emphysema. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18880–18885. doi:10.1073/pnas.1005574107.
15. Eijkelenboom A, Burgering BMT. FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:83–97. doi:10.1038/nrm3507.
16. Sureshbabu A, Bhandari V. Targeting mitochondrial dysfunction in lung diseases: emphasis on mitophagy. *Front Physiol* 2013;4:384. doi: 10.3389/fphys.2013.00384.
17. Ballweg K, Mutze K, Ko nigshoff M, Eickelberg O, Meiners S. Cigarette smoke extract affects mitochondrial function in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:L895–L907. doi:10.1152/ajplung.00180.2014.
18. Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, Bhashyam AR, Cervo M, Kitada T, Glass K, Owen CA, Mahmood A, Washko GR, et al. Mitophagydependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest* 2014;124:3987–4003. doi:10.1172/JCI74985.
19. Shaykhiyev R, Crystal RG. Basal cell origins of smoking-induced airway epithelial disorders. *Cell Cycle* 2014;13:341–342. doi: 10.4161/cc.27510.
20. Paschalaki KE, Starke RD, Hu Y, Mercado N, Margariti A, Gorgoulis VG, Randi AM, Barnes PJ. Dysfunction of endothelial progenitor cells from smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients due to increased DNA damage and senescence. *Stem Cells* 2013;31:2813–2826. doi: 10.1002/stem.1488.
21. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:512–521. doi: 10.1513/pats.200701-002FM.
22. Meyer KC. The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:561–574. doi:10.1055/s-0030-1265897.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_HYPERLINK «https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf» 2023 HYPERLINK «https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf»_draft.pdf
24. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1–16.
25. Cho WK, Lee CG, Kim LK. COPD as a Disease of Immunosenescence. *Yonsei Med J*. 2019 May;60(5):407–413. doi: 10.3349/ymj.2019.60.5.407.
26. Brandenberger C, Mühlfeld C. Mechanisms of lung aging. *Cell Tissue Res*. 2017;367:469–480. doi:10.1007/s00441-016-2511-x.
27. Ito K, Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp Gerontol*. 2014;59:24–27. doi:10.1016/j.exger.2014.03.014.
28. Малавин А.Г., Бабак С.А., Горбунова М.В. и др. Клинико-патоморфологические параллели хронической обструктивной болезни легких и сенильного легкого // Доктор.Ру. — 2015. — №8. — Т.86. — С.31–34. [Malyavin AG, Babak SL, Gorbunova MV, et al. Clinical and Pathological Similarities of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Senile Lung. *Doctor.Ru*.2015; 8(86):31–34. (In Russ).]
29. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133–138. doi:10.1080/15412550801941349.
30. Houben-Wilke S, Augustin IM, Vercoulen JH, et al. COPD stands for complex obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180027. doi:10.1183/16000617.0027-2018.
31. Costa TM, Costa FM, Moreira CA, et al. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J Bras Pneumol* 2015; 41: 415–421. doi:10.1590/S1806-3713201500000000.
32. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, Dekhuijzen PN, Franssen F, Gayan-Ramirez G, Gea J, Gosker HR, Gosselink R, Hayot M, Hussain SN, Janssens W, Polkey MI, Roca J, Saey D, Schols AM, Spruit MA, Steiner M, Taivassalo T, Troosters T, Vogiatzis I, Wagner PD; ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15–62. doi: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
33. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
34. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
35. van Bakel SIJ, Gosker HR, Langen RC, Schols AMWJ. Towards Personalized Management of Sarcopenia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:25–40. doi:10.2147/COPD.S280540.
36. Lee IW, Lin CM, Li HC, et al. Body composition changes in male patients with chronic obstructive pulmonary disease: aging or disease process? *PLoS One* 2017; 12: e0180928. doi:10.1371/journal.pone.0180928.
37. Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Саркопения, ассоциированная с COVID-19 // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. № 11. С. 105–112. [Sergeeva VA, Lipatova TE. COVID-19 — Associated Sarcopenia. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25(11):105–112. (In Russ).]. doi: 10.17116/profmed202225111105
38. Ma K, Huang F, Qiao R, Miao L. Pathogenesis of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Physiol*. 2022;13:850964. doi:10.3389/fphys.2022.850964
39. Natanek SA, Gosker HR, Slot IGM, et al. Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine? *Muscle Nerve* 2013; 48: 488–497. doi:10.1002/mus.23784.
40. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol* 2013; 48: 492–498. doi:10.1016/j.exger.2013.02.012.
41. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190049. Published 2019 Nov 13. doi:10.1183/16000617.0049-2019
42. Kera T, Kawai H, Hirano H, et al. Definition of Respiratory Sarcopenia With Peak Expiratory Flow Rate. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(8):1021–1025. doi:10.1016/j.jamda.2018.12.013
43. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Наумов А.В., Бабак С.А., Рунихина Н.К., Розанов А.В., Бабенко И.В., Ховасова Н.О., Токарева Л.Г. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Хроническая обструктивная

болезнь легких у пациентов пожилого и старческого возраста». *Терапия*. 2023; 9(8): 128–139. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Naumov A.V., Babak S.L., Runikhina N.K., Rozanov A.V., Babenko I.V., Khovasova N.O., Tokareva L.G. Consensus of experts of the Russian Federation Gerontologists and Geriatricians «Chronic obstructive pulmonary disease in patients of elderly and senile age». *Therapy*. 2023; 9(8): 128–139. (In Russ).]. doi: 10.18565/therapy.2023.8.128–139.

44. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433–41. doi: 10.2147/CIA.S45300.

45. To TL, Doan TN, Ho WC, Liao WC. Prevalence of frailty among communitydwelling older adults in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Q13 Healthcare (Basel)*. 2022;10(5). doi:10.3390/healthcare10050895.

46. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. 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

47. Koons B, Greenland JR, Diamond JM, Singer JP. Pathobiology of frailty in lung disease. *Transl Res*. 2020 Jul;224:1–22. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.001.

48. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):79–86. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.

49. Hanlon P, Lewsey J, Quint JK, Jani BD, Nicholl BI, McAllister DA, Mair FS. Frailty in COPD: an analysis of prevalence and clinical impact using UK Biobank. *BMJ Open Respir Res*. 2022 Jul;9(1):e001314. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001314.

50. Verduri A, Carter B, Laraman J, et al. Frailty and its influence on mortality and morbidity in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intern Emerg Med*. 2023;18(8):2423–2434. doi:10.1007/s11739-023-03405-6

51. He D, Yan M, Zhou Y, et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry and COPD Accelerate Frailty Progression: Evidence From a Prospective Cohort Study [published online ahead of print, 2023 Jul 26]. *Chest*. 2023;S0012-3692(23)01055-3. doi:10.1016/j.chest.2023.07.020