

УДК 616.74-009.54:616.24
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-5-20-25

**САРКОПЕНИЯ КАК ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
(Обзор литературы)**

Р.Р. Давузов

Аннотация. Хроническую обструктивную болезнь легких часто сопровождают коморбидные патологии, и одной распространенной из них является саркопения. Европейская рабочая группа по саркопении у людей пожилого возраста (European Working Group on Sarcopenia in Older People) в 2018 г. представила обновленный алгоритм диагностики данной патологии. Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется необратимым ограничением воздушного потока, усугубляет респираторную недостаточность по мере прогрессирования болезни. Нарушение некоторых функций организма из-за снижения физической активности является основной причиной дисфункции мышц конечностей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Факторы, снижающие мышечную силу и выносливость у данной категории пациентов, включают: хроническое воспаление, оксидативный стресс, отсутствие активности, гипоксемию, гормональные нарушения, дефицит питательных веществ, таких как белок и витамин D, а также использование системных кортикостероидов в процессе лечения. Следовательно, лечение и управление хронической обструктивной болезнью легких должны либо подавлять этот процесс, либо быть направлены на восполнение мышечного дефицита, например, с помощью упражнений, нутритивной поддержки, лекарств и добавок. Все больше появляется сообщений о взаимосвязи между саркопенией и хронической обструктивной болезнью легких, причем клинические особенности и методы лечения частично совпадают. В данной обзорной статье представлена клиническая значимость развития и своевременность диагностики саркопении как экстрапульмонального проявления хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; саркопения; скелетно-мышечная дисфункция; мышечная масса; гипоксия; гипоксемия; воспаление; гиперкапния.

**САРКОПЕНИЯ ӨПКӨНҮН ӨНӨКӨТ ОБСТРУКТИВДҮҮ ООРУСУНУН
ӨПКӨДӨН ТЫШКАРЫ КӨРҮНҮШҮ КАТАРЫ
(Адабияттарга сереп салуу)**

Р.Р. Давузов

Аннотация. Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу көбүнчө башка оорулар менен коштолот, алардын ичинен кеңири тараганы – саркопения. Улгайган адамдардагы саркопенияны изилдеген европалык жумушчу топ (European Working Group on Sarcopenia in Older People) 2018-жылы бул дартты аныктоонун жаңыланган алгоритмин сунуштаган. Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу аба агымынын кайтарылгыс чектөөсү менен мүнөздөлөт, оору күчөгөн сайын дем алуу жетишсиздиги күчөйт. Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен ооругандардын дененин физикалык активдүүлүгүнүн төмөндөшүнөн улам организмдин айрым функцияларынын бузулушу бутколдун булчуңдарынын иштешинин бузулушунун негизги себеби болуп саналат. Бул категориядагы бейтаптардын булчуңдарынын күчүн жана туруктуулугун төмөндөтүүчү факторлор: өнөкөт сезгенүү, кычкылдануу стресси, кыймыл-аракеттине жоктугу, гипоксемия, гормоналдык дисбаланс, белок жана D витамини сыяктуу тамактануунун жетишсиздиги, ошондой эле дарылоо учурунда системалуу кортикостероиддерди колдонуу. Ошондуктан, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусун дарылоо жана башкаруу бул процессти басууга же булчуңдардын жетишсиздигин алмаштырууга, мисалы, көнүгүү, тамактануу, дары-дармектер жана кошумча витаминдер аркылуу болушу керек. Саркопения менен өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун ортосунда бири-бирин кайталаган клиникалык өзгөчөлүктөр жана дарылоо ыкмалары бар экендиги жөнүндө кабарлар көбөйүүдө. Бул макалада өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун өпкөдөн тышкары көрүнүшү катары саркопения дартын аныктоонун өз убагында болушу жана анын клиникалык мааниси берилген.

Түйүндүү сөздөр: өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу; саркопения; сөөк-булчуң функциясынын бузулушу; булчуң массасы; гипоксия; гипоксемия; сезгенүү; гиперкапния.

SARCOPENIA AS AN EXTRAPULMONARY MANIFESTATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (Literature review)

R.R. Davuzov

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease often accompanies comorbid conditions, and one common of these is sarcopenia. In 2018, the European Working Group on Sarcopenia in Older People in the elderly presented an updated algorithm for diagnosing this pathology. Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by irreversible airflow limitation, worsening respiratory failure as the disease progresses. Impairment of some bodily functions due to reduced physical activity is the main cause of limb muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Factors that reduce muscle strength and endurance in this category of patients include: chronic inflammation, oxidative stress, inactivity, hypoxemia, hormonal imbalances, nutritional deficiencies such as protein and vitamin D, and the use of systemic corticosteroids during treatment. Therefore, the treatment and management of chronic obstructive pulmonary disease should either suppress this process, or be directed to replenish muscle deficiency, for example, through exercise, nutritional support, drugs and supplements. There are increasing reports of an association between sarcopenia and chronic obstructive pulmonary disease, with overlapping clinical features and treatments. This review article presents the clinical significance of the development and timeliness of the diagnosis of sarcopenia as an extrapulmonary manifestation of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; sarcopenia; musculoskeletal dysfunction; muscle mass; hypoxia; hypoxemi; inflammation; hypercapnia.

Введение. Различные заболевания часто сопровождают хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), что впоследствии может повлиять на течение и прогноз болезни [1]. Классическое определение ХОБЛ, характеризует постоянную и прогрессирующую обструкцию дыхательных путей, а также процесс воспаления, но эта формулировка не учитывает системное поражение экстрапульмональных органов и систем, таких как сердечно-сосудистые патологии, хроническую почечную недостаточность, дисфункцию скелетных мышц, метаболический синдром, анемия и т. п. [1]. Одной из распространенной и важнейшей коморбидной патологии является скелетно-мышечная дисфункция, которая часто недооценивается в связи с отсутствием четкого алгоритма диагностики этого экстрапульмонального проявления основной болезни.

Саркопения – это заболевание скелетных мышц генерализованного характера, которой свойственно уменьшение массы и функции мышц, и это увеличивает частоту падений, переломов, госпитализаций и смертности от общих причин [2]. Учитывая новые критерии, диагноз “Саркопения” выставляется на основании не только уменьшения массы скелетных мышц, но и снижения ее функции, а в тяжелых случаях – еще и снижения толерантности к физическим нагрузкам. Термин “саркопения” свое распространение получил в медицине не так давно.

Впервые в 1989 г. I.H. Rozenberg предложил рассматривать саркопению исключительно как возрастное снижение скелетно-мышечной массы [3]. В настоящее время наблюдается прогресс в научно-исследовательских работах в области саркопении. Так, в октябре 2016 г. в США был введен код болезни (МКБ-10 клиническая модификация M62.84) [4].

Распространенность саркопении при ХОБЛ

По данным американских и корейских исследователей, распространенность саркопении при стабильной ХОБЛ составляла от 15–25 % и 25 %, соответственно [5–7]. Другое исследование показало, что распространенность саркопении у пациентов с ХОБЛ гораздо выше, чем у здоровых людей [8].

Саркопения связана с гиподинамией, падениями, остеопорозом, плохим качеством жизни из-за переломов, госпитализаций и увеличения смертности [9]. Кроме того, потеря мышечной массы и ее функциональных возможностей со снижением физической активности приводит к увеличению массы тела за счет жировой ткани [10]. В результате снижается функция легких, повышается вероятность сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Исследование пожилых людей в возрасте от 70 до 90 лет показало, что смертность увеличивается в 1,9 раза на каждые 1 кг/м² снижения безжировой массы тела в течение 2 лет [11]. По данным корейских

Таблица 1 – Причины дисфункции мышц при ХОБЛ (адаптировано из [18])

Гиподинамия
Системное воспаление
• окислительный стресс
• гиперкапния и гипоксемия
• сниженный уровень факторов роста и анаболических гормонов
• терапия сГКС
• недостаток витамина D

Примечание. сГКС – системные глюкокортикоиды.

исследователей, под наблюдением находились 500 пожилых пациентов в течение 6 лет. Смертность среди пациентов с саркопенией была в 2,99 раза выше у мужского пола и в 3,22 раза – выше у женского пола, по сравнению с группой контроля [12]. ХОБЛ, характеризующаяся необратимым ограничением воздушного потока, усугубляет респираторную недостаточность по мере прогрессирования заболевания. При снижении физической активности уменьшается мышечная масса, особенно мышечные волокна 1-го типа, что, в конечном итоге, приводит к снижению работоспособности и прогрессированию одышки, неэффективно расходуется кислород и ограничивается толерантность к физическим нагрузкам. Все эти этиопатологические процессы в конечном итоге приводят к замыканию порочного круга (рисунок 1) [13]. При ХОБЛ патологический процесс затрагивает не только дыхательную мускулатуру, но и периферическую скелетно-мышечную, что указывает на системные эффекты данной патологии. Нередко проявлением саркопении при ХОБЛ является дисфункция скелетных мышц конечностей [14]. Seymour J. и соавторы доказали взаимосвязь, неблагоприятного прогноза с дисфункцией мышц конечностей независимо от функционального состояния легких [15].

При обострении ХОБЛ наблюдается снижение мышечной силы, преимущественно в конечностях (таблица 1). Имеются данные, что реабилитация четырехглавой мышцы бедра длится не менее трех месяцев после госпитализации с диагнозом ХОБЛ [16]. Vilaro J. и соавторы выявили,



Рисунок 1 – Порочный круг развития патологических процессов при ХОБЛ (адаптировано из [13])

что на повышение риска обострения и госпитализации при ХОБЛ влияет скелетно-мышечная дисфункция кисти [17].

Гиподинамия. У больных ХОБЛ в определенной степени снижение уровня физической активности объясняет слабость, атрофию, снижение площади поперечного сечения, потерю волокон 1-го типа, снижение активности окислительных ферментов, уменьшение отношения капилляров и мышечных волокон, раннее накопление лактата, снижение скорости ресинтеза креатинфосфата после тренировки, нарушение окислительно-восстановительного статуса, которые происходят при дисфункции поперечнополосатых мышц [14].

Системное воспаление. Неотъемлемой частью развития и прогрессирования ХОБЛ является воспаление. При ХОБЛ активно изучается процесс системного воспаления во время обострения и стабильном течении болезни, в частности механизмы воздействия на скелетные мышцы. При дисфункции окислительного стресса увеличивается деградация мышечных белков, которая приводит к нарушению их структурной целостности [14]. Нейтрофильное воспаление сопровождается накоплением нейтрофилов в просвете бронхов и бронхиальных железах, что указывает на их участие в гиперкринии. Основной характеристикой бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ является его неуклонно прогрессирующий характер снижения кондуктивных показателей функций внешнего дыхания за счет пролиферативных процессов респираторной системы. При ХОБЛ нарушается баланс

провоспалительных (TNF- α , интерлейкина (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, с преобладанием первых и снижением вторых. Этот дисбаланс цитокинового профиля обеспечивает поддержание вялотекущего воспалительного статуса в организме [19, 20].

Гипоксемия и гиперкапния. Во время обострения ХОБЛ нарушается оптимальный вентилиционно-перфузионный баланс легких. Во время обострения ХОБЛ при воздействии вирусного или бактериального фактора происходит усиление воспалительного процесса в бронхолегочных путях, что в результате вызывает спазм гладкой мускулатуры в дыхательной системе, дискринию и отек слизистой оболочки бронхов. Как результат, этот комплекс изменений ведет к выраженному ограничению воздушного потока и, в совокупности с тахипноэ, вызывает усиление гиперинфляции, что способствует возникновению гипоксемии и гиперкапнии [21, 22]. Снижение мышечной массы происходит за счет гипоксемии, так при сниженном уровне содержания в крови кислорода снижается скорость пролиферации и дифференцировки культивированных миоцитов [23]. Сниженный уровень кислотно-щелочного баланса в тканях за счет гиперкапнии и развития ацидоза при повышении уровня углекислого газа в крови приводит к нарушенному синтезу и деструкции контрактильных протеинов [24].

Сниженный уровень факторов роста и анаболических гормонов. Хроническая гипоксия при ХОБЛ и лечение препаратами группы глюкокортикостероидов могут привести к снижению уровня тестостерона в крови у мужчин и развитию гипогонадизма. Однако, по данным исследований, методом поперечных срезов получены достаточно противоречивые данные о взаимосвязи между составом и функцией мышц конечностей с уровнем тестостерона сыворотки крови [14]. Изучение маркеров и механизмов возникновения саркопении у пациентов с ХОБЛ приводит к перспективе в виде белка миостатина, влияющего на подавление пролиферации и дифференцировки структур миоцитов при ХОБЛ. Так, Maltais F. и соавторы выявили у пациентов повышение транскрипции мРНК фактора роста и дифференцировки

и экспрессию белка в мышцах нижних конечностей, а также увеличение уровня миостатина в крови у данной группы [14].

Нарушение энергетического баланса. Перечень факторов, включающий в себя неполноценный рацион питания, повышенные энергетические затраты, нарушение между образованием и разрушением белков скелетных мышц, повышенную деструкцию жировой ткани и повышение уровня медиаторов локального и системного воспаления, приводят к атрофии скелетной мускулатуры. По данным А.К. Сулеймановой и соавторов, пациенты с ХОБЛ в целях экономии и сохранения энергии становятся малоподвижными, причем данное состояние наблюдается не только во время обострения заболевания, но и в течение 1-го месяца после него [18].

Влияние лекарственных препаратов на развитие саркопении при ХОБЛ

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) системного действия приводит к мышечной атрофии и слабости при ХОБЛ, а фторированные формы ГКС способствуют развитию атрофии мышечных волокон 2-го типа [25]. Фармакодинамика ГКС в виде нарушения формирования сократительного белка, угнетение процессов регуляции инсулиноподобного фактора роста-1 и повышенный протеолиз формируют развитие саркопении за счет высокого уровня миостатина [26].

Недостаток витамина D. Показатель витамина D у 60 % больных ХОБЛ тяжелой степени составляет < 20 нг/мл [14]. Janssens W. и соавторы выявили взаимосвязь низкого уровня витамина D в крови со скелетно-мышечной дисфункцией у детской и взрослой возрастных категорий. Дефициту витамина D при ХОБЛ способствует гиподинамия, которая приводит к уменьшению пребывания вне дома, тем самым ограничивая нахождение под действием естественных источников ультрафиолетовых лучей [27]. Следует отметить, что низкий уровень витамина D в крови связан с уменьшением доли волокон 2-го типа и высоким риском падения в группе людей пожилого возраста [28]. Descamer M. и соавторы выявили взаимосвязь между уровнем витамина D в крови, состоянием скелетной мускулатуры и физической активностью у людей пожилого возраста [25].

Табакокурение. Maltais F. и соавторы отмечают, что табакокурение является одним из предрасполагающих факторов риска развития скелетно-мышечной дисфункции и не является основной причиной саркопении [14]. Однако выявлена корреляционная взаимосвязь факта табакокурения с уменьшением площади поперечного сечения и долей мышечных волокон 1-го типа, снижением активности цитохромоксидазы, повышением активности лактатдегидрогеназы и высоким уровнем окисления протеинов в четырехглавой мышце [14], что позволяет нам утверждать о необходимости дальнейших исследований в данной области.

Заключение. ХОБЛ, наряду с респираторными ее проявлениями, характеризуется прогрессирующим и генерализованным поражением скелетной мускулатуры со снижением мышечной массы, а также ее функциональной активности. Если в предыдущих исследованиях рассматривалась взаимосвязь между низким индексом массы тела и повышением смертности при ХОБЛ, то в настоящее время, по данным научных исследований, именно конкретные неблагоприятные изменения в составе тела, особенно снижение мышечной массы, могут быть более надежными маркерами тяжести течения и развития осложнений при этой патологии легких. Именно эти изменения связаны с непереносимостью физических упражнений, ухудшением качества жизни и повышенной смертностью, а ранняя диагностика саркопении может облегчить выполнение вмешательств, направленных на предотвращение ухудшения состава организма и улучшить качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Поступила: 21.02.22; рецензирована: 07.03.22;
принята: 11.03.22.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report.
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2018; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
3. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27 (3): 337–339. DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003.
4. Давузов P.P. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / P.P. Давузов [и др.] // *Вестник КPCУ*. 2018. Т. 18. № 2. С. 104–108.
5. 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.
6. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD // *Eur Respir J.* 2008;31:492–501.
7. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 015;70:213–218.
8. Jang H.C. How to diagnose sarcopenia in Korean older adults. *Ann Geriatr Med Res.* 2018;22:73–79.
9. Visser M., Schaap L.A. Consequences of sarcopenia // *Clin Geriatr Med.* 2011;27:387–399.
10. Choi K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28:86–89.
11. Roubenoff R., Parise H., Payette H.A., Abad L.W., D'Agostino R., Jacques P.F., Wilson P.W., Dinarello C.A., Harris T.B. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study // *Am J Med.* 2003 Oct 15;115(6):429–35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.05.001. PMID: 14563498.
12. Lim S., Kim J.H., Yoon J.W. et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) *Diabetes Care.* 2010;33:1652–1654.
13. Kim Sang Hun et al. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Journal of bone metabolism*. Vol. 26. 2 (2019): 65–74. DOI:10.11005/jbm.2019.26.2.65.
14. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. 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.
15. Seymour J.M., Spruit M.A., Hopkinson N.S. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity // *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (1): 81–88. DOI: 10.1183/09031936.00104909.
16. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in

- hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I // *Thorax*. 2003; 58 (9): 752–756.
17. *Vilaró J., Ramirez-Sarmiento A., Mart'inez-Llorens J.M. et al.* Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations // *Respir. Med*. 2010; 104 (12): 1896–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.001.
 18. Сулейманова А.К. Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.К. Сулейманова, И.А. Баранова // Пульмонология. 2019;29(1):94-105. URL:<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-94-105>.
 19. Давузов Р.Р. Системное воспаление как предиктор саркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Р.Р. Давузов // Вестник КРСУ. 2020. Т. 20. № 9. С. 36–40.
 20. Муркамилов И.Т. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 6. С. 65–71.
 21. Аунг Кьяв Со. Дыхательная недостаточность и роль гиперкапнии при обострении хронической обструктивной болезни легких / Аунг Кьяв Со // Практическая пульмонология. 2019. № 4. С. 14–21.
 22. Кинванлун И.Г. Нейрогормональный статус и состояние внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких, осложненной легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью (обзор литературы) / И.Г. Кинванлун, Б.А. Какеев, И.С. Сабилов [и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2018. № 5. С. 52–55.
 23. *Yun Z., Lin Q., Giaccia A.J.* Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25 (8): 3040–3055. DOI: 10.1128/MCB.25.8.3040-3055.2005.
 24. *England B.K., Chastain J.L., Mitch W.E.* Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes // *Am J Physiol*. 1991 Feb;260(2 Pt 1):C277-82. DOI: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C277. PMID: 1996610.
 25. *Decramer M., de Bock V., Dom R.* Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 153 (6, Pt 1): 1958–1964. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665061.
 26. *Schakman O., Gilson H., Kalista S., Thissen J.P.* Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids // *Horm. Res.* 2009; 72 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.1159/000229762.
 27. *Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al.* Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (8): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200810-1576PP.
 28. *Sohl E., van Schoor N.M., de Jongh R.T. et al.* Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98 (9): 1483–1490. DOI: 10.1210/jc.2013-1698.