

ФИЗИЧЕСКАЯ СЛАБОСТЬ КАК ФЕНОТИП ХОБЛ

© С.Н. Котляров, К.А. Мотынга

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной причиной заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смерти. В Глобальной стратегии лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD), большое внимание уделено программам легочной реабилитации, которые включают в себя тренировку мышц верхних конечностей и дыхательной мускулатуры, что, в свою очередь, достоверно приводит к снижению выраженности клинических проявлений, повышению качества жизни больных, уменьшению потребности в специализированной медицинской помощи, включая амбулаторные визиты к врачу, снижению частоты обострений и госпитализаций по поводу данного заболевания. Одной из основных проблем больных с данной патологией является синдром физической слабости. У этих пациентов как правило поражаются как респираторная мускулатура, так и мышцы конечностей, что приводит к снижению переносимости физической нагрузки и, как следствие, существенному ухудшению качества жизни. Мускулатура нижних конечностей страдает в большей степени, чем дыхательная мускулатура и мышцы верхних конечностей. По зарубежным данным, причиной развития физической слабости является дисфункция скелетных мышц, которая приводит не только к непереносимости физической нагрузки, но и является предиктором повышенной смертности при ХОБЛ. Факторы, способствующие мышечной дисфункции, аналогичны тем, которые наблюдаются и при стабильном течении ХОБЛ: существенная роль нутритивной поддержки, гиперкапния, гипоксемия, электролитные нарушения, системное воспаление. Указанные факторы могут выступать в роли пускового механизма для развития каскада местных воспалительных реакций, нарушения метаболизма. В результате возможно возникновение разнообразных клинических эффектов, включая и развитие мышечной дисфункции. В настоящий момент проблема физической слабости, как следствие мышечной дисфункции при ХОБЛ, заслуживает особого изучения, чтобы эффективно вести пациентов с данной патологией в условиях реальной клинической практики. Учитывая важность проблемы, ряд исследователей выделяют отдельный фенотип физической слабости при хронической обструктивной болезни легких. Выяснение молекулярных механизмов, которые участвуют в возникновении мышечной дисфункции, потери мышечной массы и нарушенном анаболизме в будущем поможет разработать новые терапевтические цели.

Ключевые слова: ХОБЛ; фенотип; физическая слабость; мышечная дисфункция.

PHYSICAL WEAKNESS AS COPD PHENOTYPE

S.N. Kotlyarov, K.A. Motynga

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important cause of disability and premature death. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD)



gives much attention to pulmonary rehabilitation programs including training of the muscles of the upper extremities and of respiratory muscles, which, in turn, permits to reliably reduce severity of clinical manifestations, to improve the quality of life, reduce the need for specialized medical care including outpatient visits to a doctor and the rate of exacerbations and hospitalizations for the given disease. One of the main problems of patients with this pathology is the syndrome of physical weakness. In these patients, disorders occur both in respiratory muscles and in muscles of the extremities, which reduces tolerance to physical exercise with the result of a considerable impairment of the quality of life. Muscles of the lower extremities suffer to a higher extent than respiratory muscles and muscles of the upper extremities. According to foreign data, the cause of physical weakness is skeletal muscle dysfunction which leads not only to exercise intolerance, but is also a predictor of increased mortality in COPD. Factors that contribute to muscle dysfunction are similar to those observed in a stable course of COPD: a significant role of nutritive support, hypercapnia, hypoxemia, electrolyte disorders, systemic inflammation. These factors may play a role of a triggering mechanism for a cascade of local inflammatory reactions and metabolic disorders that may induce different clinical effects including development of muscle dysfunction. At the moment, the problem of physical weakness as a consequence of muscle dysfunction in COPD deserves special study in order to effectively manage patients with this pathology in real clinical practice. Given the importance of the problem, a number of researchers have identified a separate phenotype of physical weakness in COPD. Identification of molecular mechanisms participating in muscle dysfunction, in loss of muscle mass and in disorders in anabolism will permit to elaborate new therapeutic goals in future.

Keywords: *COPD; phenotype; physical weakness; muscle dysfunction.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного здравоохранения в силу высокой распространённости, значительного ограничения физической активности пациентов, снижения качества их жизни; обострения и ухудшения течения ХОБЛ являются одной из основных причин госпитализаций [1].

Данная патология занимает четвертое место в мире по причинам смерти, и, по статистическим данным, к 2030 году займет третье место. Заболевание представляет собой чрезвычайно важную проблему, которая является непосредственной причиной заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смерти. По прогнозам, распространённость ХОБЛ в ближайшие десятки лет будет иметь негативные тенденции, вследствие хронического воздействия факторов риска [2]. В конечном итоге это будет только способствовать усилению экономического и социального бремени заболевания. Распространённость ХОБЛ во многих странах варьирует из-за несоответствий в методах обследования. Исследования, которые были проведены в 28 странах, показали,

что риск возникновения ХОБЛ значительно выше у курящих по сравнению с некурящими людьми, в возрасте старше 40 лет, и у мужчин по сравнению с женщинами [3].

Непереносимость физической нагрузки выступает в качестве одной из основных проблем пациентов с ХОБЛ [4]. Болезнь хотя и характеризуется снижением скоростных показателей выдоха, но данные ОФВ₁ при ХОБЛ плохо коррелируют с выполнением физической нагрузки [5]. Имеются сведения о том, что при трансплантации легких переносимость физической нагрузки после операции хотя и улучшалась, но все же была ниже нормы. Это указывает на то, что и иные факторы, кроме функции легких, ограничивают выполнение физической нагрузки. Также растет число доказательств того, что ее непереносимость связана не только со снижением функции легких, но также и с дисфункцией скелетных мышц [6]. Необходимо понимать физиологические основы мышечного сокращения, выявлять факторы, способствующие мышечной дисфункции при ХОБЛ, чтобы контролировать течение заболевания. Данные сведения необходимы

в реальной клинической практике, так как ХОБЛ является одной из числа наиболее распространенных болезней, включающих хроническую сердечную недостаточность, онкологические заболевания, для которых нарушение мышечной функции являются частыми осложнениями [7].

В данном обзоре будет освещена мышечная дисфункция и как следствие физическая слабость как отдельный фенотип при ХОБЛ.

Мышечная слабость и потеря мышечной массы

Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что низкий индекс массы тела (ИМТ) ассоциирован с увеличением риска смерти у пациентов с ХОБЛ, тогда как наличие избыточного веса и ожирение могут выступать положительными предикторами долгосрочной выживаемости. Данный феномен получил название «парадокс ожирения» [8]. Потеря мышечной массы обнаруживается у 40% пациентов с ХОБЛ, причем распространенность и степень истощения увеличиваются у пациентов с прогрессированием заболевания. Таким образом, считается, что именно уменьшение мышечной массы, а не в целом ИМТ имеет наибольшую прогностическую ценность. Гипотрофия скелетных мышц приводит не только к физической слабости, но и является предиктором смертности при ХОБЛ, независимо от нарушения функции легких. В зарубежном исследовании было показано, что 50% больных с ОФВ1 <25% и площадью поперечного сечения бедра <70 см² погибли в течение 3-х лет по сравнению с больными, у которых поперечное сечение бедра было >70 см². Однако примерно у половины больных ХОБЛ масса тела снижается, что вероятнее всего, связано с истощением не только мышечной, но также и жировой ткани.

Атрофии мышц способствует как высокая скорость расщепления белка, так и его слабый синтез. Есть предположение, что это следствие системного воспаления при ХОБЛ. Его оценке посвящено множество исследований, которые показали, что повышенный уровень фактора некроза опухоли

TNF α ассоциирован с нарушением регенеративной способности скелетных мышц [9].

Фактор некроза опухоли (TNF), также известный как TNF α или *кахексин*, был впервые обнаружен в 1975 году Карсвеллом и его коллегами. Он представляет собой воспалительный цитокин, участвующий в патогенезе многочисленных заболеваний. Изначально описанный как фактор иммунного надзора, способный убивать опухолевые клетки без вреда для нормальных клеток, как выяснилось позже, TNF α участвует во множественных физиологических и патологических процессах. Кроме того, в 1985 году Брюс А. Бойтлер и Энтони Серами обнаружили, что неизвестный ранее фактор, вызывающий истощение и описанный как кахектин оказался TNF α . Большие количества TNF α высвобождаются в ответ на липополисахарид клеточной стенки Грамм-отрицательных бактерий, другие бактериальные продукты и интерлейкин-1 (IL-1). Кроме своей роли в воспалении, TNF- α повышает уровень кортикотрофин-рилизинг-гормона и снижает аппетит [10].

В целом, точные механизмы снижения массы тела при ХОБЛ не совсем понятны, но наиболее важными считаются, снижение потребления пищи, а также повышенные метаболические потребности [11], вызванные увеличением расхода энергии на дыхание [12], высвобождением цитокинов, способствующих развитию кахексии, таких как TNF- α , интерлейкин 6 [13].

Литературные данные свидетельствуют о том, что снижение массы тела ассоциировано с развитием эмфиземы легких и наоборот, бронхитическому фенотипу ХОБЛ чаще соответствует избыточная масса тела, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и прежде всего, атеросклероз. Описанные взаимосвязи позволяют некоторым авторам по-иному оценить эмфизематозный и бронхитический фенотипы ХОБЛ, как кахектический и метаболический фенотипы соответственно.

Фенотип физической слабости при ХОБЛ

В повседневной клинической практике проблема физической слабости часто

игнорируется, несмотря на ее высокую распространенность. Данный симптом на фоне прогрессирования болезни только усиливается и тенденции к его снижению не отмечается.

Физическая слабость является важным симптомом и значительно ухудшает не только функциональные показатели, но и качество жизни. Она ограничивает возможность заниматься повседневной деятельностью [14].

По статистике, непереносимость физической нагрузки больными с ХОБЛ наблюдается у каждого десятого человека в возрасте старше 65 лет, что повышает риск падений, госпитализации, инвалидности и смерти [15]. Внегочечные проявления при ХОБЛ включают гиподинамию, мышечную слабость, анорексию, остеопороз и повышенную утомляемость. Каждое из этих проявлений отражается в физической слабости. У пациентов с выраженной кахексией при ХОБЛ риск летального исхода значительно выше.

Учитывая клиническую и прогностическую значимость симптома, рядом авторов физическая слабость рассматривается в качестве отдельного фенотипа ХОБЛ. Следует отметить, что в настоящее время под фенотипом заболевания принято считать одно или несколько характерных его клинических проявлений, которые могут определять различия между пациентами с данным заболеванием и иметь прогностическую значимость. Таким образом, физическая слабость действительно может рассматриваться как отдельный фенотип заболевания.

Физическая слабость является многомерным синдромом. Для его измерения за рубежом было разработано множество методик, включая оценки врачей, опросники, оценки физической работоспособности либо их комбинации. Зарубежные исследователи используют две основные модели.

Первая модель рассматривает физическую слабость как синдром, который можно идентифицировать как отдельный фенотип. Учитывается пять его проявлений: мышечная слабость, измеряемая ручным динамометром; кахексия, определяе-

мая ответами на вопросы о прилагаемых усилиях к выполнению физической нагрузки; похудение, которое выражается в потере массы тела за последний год; медлительность, измеряемая по скорости походки и низкая физическая активность. Физическая слабость определяется при наличии, как минимум, трех проявлений.

Вторая модель, оценка проявлений в совокупности – определяет физическую слабость путем их перечисления, при этом не выделяя какое-либо конкретное проявление. К. Роквуд и его коллеги за рубежом разработали два метода измерения физической слабости: индекс и клиническую шкалу физической слабости [16].

Мышечная дисфункция при ХОБЛ как основа физической слабости

Мышечная дисфункция затрагивает как дыхательную, так и скелетную мускулатуру. Считается, что она имеет многофакторное происхождение с участием местных и системных факторов, взаимодействующих друг с другом (рис. 1) [16,17].

С 1970-х годов было установлено, что функция диафрагмы значительно ухудшается у больных с эмфиземой легких. Непосредственной причиной является увеличение объема легких и, как следствие, возникновение гиперинфляции, (рис. 1) которая способствует укорочению и сглаживанию диафрагмы, изменяет ее отношение «длина-натяжение». В итоге сократительная сила диафрагмы значительно снижается. В нормальных условиях потребности дыхательной мускулатуры в питательных веществах и кислороде не так велики, в то время как у пациентов с ХОБЛ эти потребности значительно возрастают [17].

Дыхательная мускулатура подвержена не только местным механическим и метаболическим факторам, непосредственно связанным с изменениями в дыхательных путях и паренхиме легких. Как и на поперечно-полосатую мускулатуру, на них также могут влиять системные факторы, такие как воспаление и окислительный стресс, недоедание и действие некоторых лекарственных препаратов [18-20].

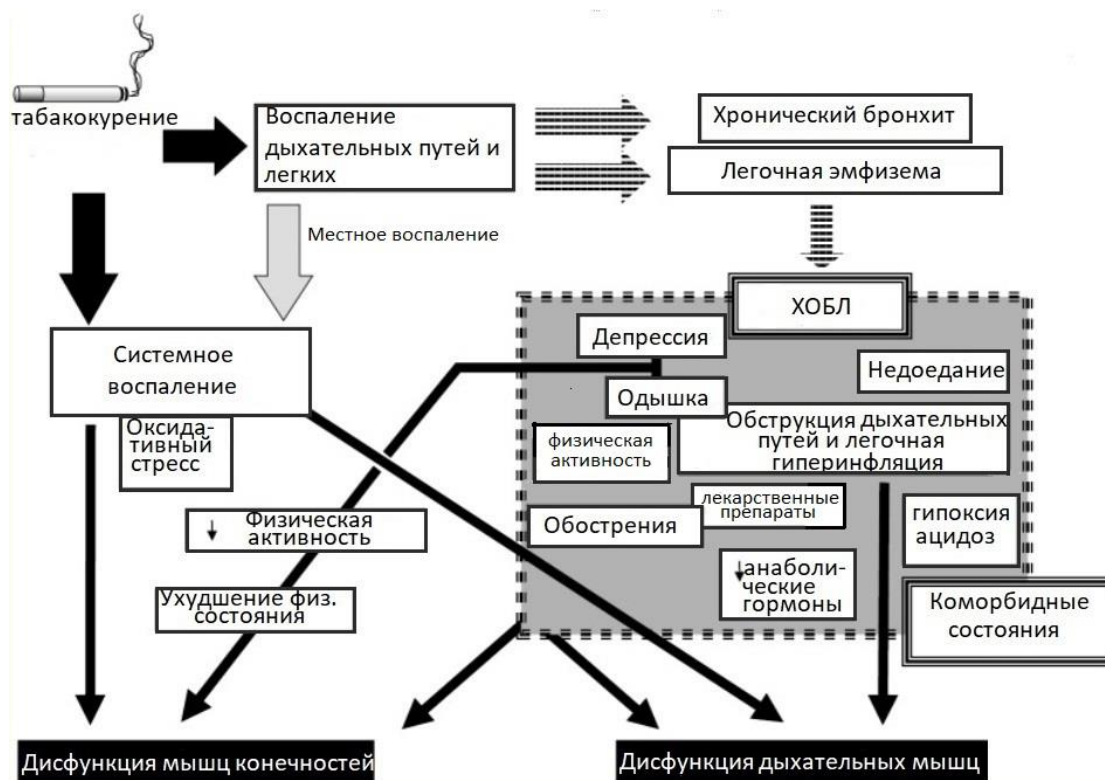


Рис. 1. Мышечная дисфункция и физическая слабость в патогенезе ХОБЛ [17]

Несмотря на нарушение функции диафрагмы и других мышц, участвующих в акте дыхания, у пациентов с ХОБЛ она способна развить даже большую силу, чем у здоровых людей, для того чтобы поддержать должный уровень вентиляции. Для объяснения такого феномена необходимо помнить, что поперечно-полосатая мускулатура чувствительна к изменениям окружающей обстановки и адаптируется к ним. Зарубежными исследователями было доказано, что дыхательная мускулатура действительно подвергается структурным и метаболическим изменениям, и, в свою очередь, это частично объясняет их относительно сохраненную функцию. Изменения, происходящие в дыхательной мускулатуре при ХОБЛ, скорее всего, включают изменения в экспрессии структурных белков, таких как изоформы тяжелых цепей миозина, содержание митохондрий и капилляров, длины саркомера, размеры разных типов волокон [21,22]. Некоторые экспериментальные модели предполагают, что эти адаптивные явления напрямую связаны с постепенным

увеличением нагрузки на дыхательную мускулатуру, и они, по-видимому, опосредованы возникновением повреждения мышц, за которым следует их восстановление и ремоделирование (рис. 2) [23].

У скелетной мускулатуры верхних и нижних конечностей различные задачи. Логично предположить, что у пациентов с ХОБЛ может быть нарушена как функция мускулатуры верхних, так и нижних конечностей, но уровень дисфункции не обязательно одинаков [24-26]. Мышцы нижних конечностей поражаются в большей степени, чем мускулатура верхних конечностей [27]. Предполагается, что причиной данных различий является разный уровень физической нагрузки на эти две группы мышц у пациентов с ХОБЛ.

Дисфункция мышц нижних конечностей у больных ХОБЛ является немаловажным фактором в развитии физической слабости, поскольку она непосредственно влияет на переносимость физической нагрузки у пациентов [28]. Физическая слабость проявляется снижением не толь-



Рис. 2. Восстановление и ремоделирование ткани вследствие повреждения дыхательной мускулатуры [17]

ко мышечной силы и выносливости, но также снижением эффективности обмена в мышечной ткани, поскольку мускулатура нижних конечностей у пациентов с ХОБЛ потребляет в разы больше кислорода при любой физической нагрузке и характеризуется ранним и усиленным синтезом лактата [29,30]. Что касается метаболических и структурных данных, подавляющее количество исследований было проведено на латеральной широкой мышце бедра, которая является частью четырехглавой мышцы. Исследования продемонстрировали снижение мышечной массы с одновременным укорочением волокон, уменьшение количества кровеносных сосудов и капиллярных контактов на волокно, снижение содержания миоглобина и меньшую ферментативную активность в окислительных путях [31,32]. Тот факт, что окислительная способность мышц снижается, а доставка кислорода относительно сохраняется при ХОБЛ, подтверждает его неэффективную внутриклеточную утилизацию. Это и объясняет вышеупомянутое раннее и усиленный синтез лактата [33]. Несмотря на нарушения в окислительных путях, гликолитический путь поддерживается или даже увеличивается у этих пациентов.

Исследования, посвященные мускулатуре верхних конечностей хоть и встречаются значительно реже, чем исследования, посвященные мускулатуре нижних конечностей, полученные данные демонстриру-

ют гистологические, биохимические и функциональные свойства больше у первых. Кроме того, некоторые из этих групп мышц умеренно адаптируются, как и дыхательная мускулатура с некоторыми изменениями, которые более характерны для мышц нижней конечности. Например, дельтовидная мышца демонстрирует совместную работу как нормальных, так и гипертрофических и атрофических мышечных волокон [34]. Наряду с небольшим уменьшением в размере мышечных волокон двуглавой мышцы плеча, их функция остается неизменной. Конечным результатом всех изменений является легкое либо умеренное снижение функциональных свойств мускулатуры верхней конечности, которое оказывает не такое сильное влияние на жизнь пациентов, чем мышечная дисфункция нижних конечностей [35].

Подводя итог, можно сказать, что изменения, демонстрируемые различной скелетной мускулатурой у пациентов с ХОБЛ, весьма различны и зависят от оцениваемой группы мышц. Это указывает на то, что эти изменения, скорее всего, являются результатом сложного взаимодействия различных факторов, причем каждый из них уникален для какой-либо конкретной мышцы [36]. Повышение эффективности лечения пациентов с ХОБЛ – важная медико-социальная проблема современной медицины. Лечение данных больных, как правило, является комплексным и практически постоянным [37]. На сегодняшний день проблема

физической слабости как следствие мышечной дисфункции при ХОБЛ весьма актуальна и ее необходимо тщательно изучать и развивать, чтобы эффективно вести пациентов с данной патологией в условиях реальной клинической практики.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература

1. Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С. Оценка эффективности тренировки дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №3. С. 367-374. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273367-374
2. Абросимов В.Н., Перегудова Н.Н., Косяков А.В. Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 323-331.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Доступно по: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Ссылка активна на 07 февраля 2020.
4. Aliverti A., Macklem P.T. How and why exercise is impaired in COPD // *Respiration*. 2001. Vol. 68, №3. P. 229-239. doi:10.1159/000050502
5. Faulkner M.A., Lenz T.L., Stading J.A. Cost-effectiveness of smoking cessation and the implications for COPD // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006. Vol. 1, №3. P. 279-287.
6. Gosker H.R., Kubat B., Schaart G., et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *The European Respiratory Journal*. 2003. Vol. 22, №2. P. 280-285. doi:10.1183/09031936.03.00012803
7. Tisdale M.J. Molecular pathways leading to cancer cachexia // *Physiology*. 2005. Vol. 20. P. 340-348. doi:10.1152/physiol.00019.2005
8. Wu Z., Yang D., Ge Z., et al. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research // *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10, №8. P. 5086-5099. doi:10.21037/jtd.2018.08.67
9. Marquis K., Debigaré R., Lacasse Y., et al. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 166, №6. P. 809-813. doi:10.1164/rccm.2107031
10. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., et al. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies // *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 198. P. 160-188. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
11. Patel H.J., Patel B.M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications // *Life Sciences*. 2017. Vol. 170. P. 56-63. doi:10.1016/j.lfs.2016.11.033
12. Clegg A., Young J., Iliffe S., et al. Frailty in elderly people // *The Lancet*. 2013. Vol. 381, №9868. P. 752-762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
13. Donaldson A.V., Maddocks M., Martolini D., et al. Muscle function in COPD: a complex interplay // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012. Vol. 7. P. 523-535. doi:10.2147/COPD.S28247
14. 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 // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006. Vol. 54, №6. P. 991-1001. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
15. Wong C.J., Goodridge D., Marciniuk D.D., et al. Fatigue in patients with COPD participating in a pulmonary rehabilitation program // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010. Vol. 5. P. 319-326. doi:10.2147/COPD.S12321
16. Rockwood K., Song X., MacKnight C., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // *CMAJ*. 2005. Vol. 173, №5. P. 489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
17. Gea J., Pascual S., Casadevall C., et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings // *Journal of Thoracic Diseases*. 2015. Vol. 7, №10. P. E418-E438. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04
18. Barreiro E., Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD // *COPD*. 2015. Vol. 12, №4. P. 413-426. doi:10.3109/15412555.2014.974737
19. 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. Vol. 7, №5. P. e37483. doi:10.1371/journal.pone.0037483
20. Gea J., Agustí A., Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD // *Journal of Applied Physiology*. 2013. Vol. 114, №9. P. 1222-1234. doi:10.1152/jappphysiol.00981.2012

21. Remels A.H., Gosker H.R., Langen R.C., et al. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD // *Journal of Applied Physiology*. 2013. Vol. 114, №9. P. 1253-1262. doi:10.1152/jappphysiol.00790.2012
22. Clanton T.L., Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? // *Journal of Applied Physiology*. 2009. Vol. 107, №1. P. 324-335. doi:10.1152/jappphysiol.00173.2009
23. Caron M.A., Debigaré R., Dekhuijzen P.N., et al. Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD // *Journal of Applied Physiology*. 2009. Vol. 107, №3. P. 952-961. doi:10.1152/jappphysiol.00194.2009
24. Gea J., Hamid Q., Czaika G., et al. Expression of myosin heavy-chain isoforms in the respiratory muscles following inspiratory resistive breathing // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000. Vol. 161, №4, part 1. P. 1274-1278. doi:10.1164/ajrccm.161.4.99040103
25. 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 // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 189. P. e15-e62.
26. Mador J.M., Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Respiratory Research*. 2001. Vol. 2, №4. P. 216-224.
27. Barreiro E., Bustamante V., Cejudo P., et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Muscle Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Archivos de Bronconeumología*. 2015. Vol. 51, №8. P. 384-395. doi:10.1016/j.arbres.2015.04.011
28. Castagna O., Boussuges A., Vallier J.M., et al. Is impairment similar between arm and leg cranking exercise in COPD patients? // *Respiratory Medicine*. 2007. Vol. 101, №3. P. 547-553. doi:10.1016/j.rmed.2006.06.019
29. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S.C., et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation // *Thorax*. 2015. Vol. 70, №3. P. 213-218. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206440
30. Coronell C., Orozco-Levi M., Méndez R., et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD // *The European Respiratory Journal*. 2004. Vol. 24, №1. P. 129-136. doi:10.1183/09031936.04.00079603
31. Evans R.A., Kaplovitch E., Beauchamp M.K., et al. Is quadriceps endurance reduced in COPD?: a systematic review // *Chest*. 2015. Vol. 147, №3. P. 673-684. doi:10.1378/chest.14-1079
32. Eliason G., Abdel-Halim S.M., Piehl-Aulin K., et al. Alterations in the muscle-to-capillary interface in patients with different degrees of chronic obstructive pulmonary disease // *Respiratory Research*. 2010. Vol. 11, №1. P. 97. doi:10.1186/1465-9921-11-97
33. Natanek S.A., Gosker H.R., Slot I.G., et al. Pathways associated with reduced quadriceps oxidative fibres and endurance in COPD // *The European Respiratory Journal*. 2013. Vol. 41, №6. P. 1275-1283. doi:10.1183/09031936.00098412
34. Engelen M.P., Schols A.M., Does J.D., et al. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000. Vol. 162, №5. P. 1697-1704. doi:10.1164/ajrccm.162.5.9910066
35. Hernández N., Orozco-Levi M., Belalcázar V., et al. Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2003. Vol. 134, №3. P. 219-229. doi:10.1016/S1569-9048(03)00015-6
36. Gea J., Orozco-Levi M., Barreiro E., et al. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the «compartments» theory // *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2001. Vol. 56, №3. P. 214-224.
37. Абдуллаев Ш.А., Шукурова С.М., Хамидов Ф.М. Медицинская реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в условиях санатория «Шифо» // *Вестник Авиценны*. 2013. №3. С. 60-64.

References

1. Ovsyannikov ES, Budnevsky AV, Shkatova YaS. Evaluation of respiratory muscle training effectiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(3):367-74. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ2019273367-374
2. [Abrosimov VN], Peregudova NN, Kosyakov AV. Evaluation of functional parameters of respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in 6-minute walking test. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):323-31. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201973323-331
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://gold-copd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed: 2020 February 07.
4. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration*. 2001;68(3):229-39. doi:10.1159/000050502
5. Faulkner MA, Lenz TL, Stading JA. Cost-effectiveness of smoking cessation and the implications for COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006;1(3):279-87.
6. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European Respiratory Journal*. 2003;22(2):280-5. doi:10.1183/09031936.03.00012803
7. Tisdale MJ. Molecular pathways leading to cancer

- cachexia. *Physiology*. 2005;20:340-8. doi:10.1152/physiol.00019.2005
8. Wu Z, Yang D, Ge Z, et al. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(8):5086-99. doi:10.21037/jtd.2018.08.67
 9. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(6):809-13. doi:10.1164/rccm.2107031
 10. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, et al. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 198:160-88. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
 11. Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sciences*. 2017;170:56-63. doi:10.1016/j.lfs.2016.11.033
 12. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
 13. Donaldson AV, Maddocks M, Martolini D, et al. Muscle function in COPD: a complex interplay. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;7:523-35. doi:10.2147/COPD.S28247
 14. Walston J, Hadley EC, 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(6):991-1001. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
 15. Wong CJ, Goodridge D, Marciniuk DD, et al. Fatigue in patients with COPD participating in a pulmonary rehabilitation program. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010;5:319-26. doi:10.2147/COPD.S12321
 16. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95. doi:10.1503/cmaj.050051
 17. Gea J, Pascual S, Casadevall C, et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *Journal of Thoracic Diseases*. 2015;7(10):E418-38. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04
 18. Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD*. 2015;12(4):413-26. doi:10.3109/15412555.2014.974737
 19. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, 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
 20. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(9):1222-34. doi:10.1152/jappphysiol.00981.2012
 21. Remels AH, Gosker HR, Langen RC, et al. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(9):1253-62. doi:10.1152/jappphysiol.00790.2012
 22. Clanton TL, Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *Journal of Applied Physiology*. 2009; 107(1):324-35. doi:10.1152/jappphysiol.00173.2009
 23. Caron MA, Debigaré R, Dekhuijzen PN, et al. Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2009;107(3):952-61. doi:10.1152/jappphysiol.00194.2009
 24. Gea J, Hamid Q, Czaika G, et al. Expression of myosin heavy-chain isoforms in the respiratory muscles following inspiratory resistive breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(4 Pt 1):1274-8. doi:10.1164/ajrccm.161.4.99040103
 25. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189:e15-62.
 26. Mador J.M., Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2001. Vol. 2, №4. P. 216-224.
 27. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Muscle Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de Bronconeumologia*. 2015;51(8):384-95. doi:10.1016/j.arbres.2015.04.011
 28. Castagna O, Boussuges A, Vallier JM, et al. Is impairment similar between arm and leg cranking exercise in COPD patients? *Respiratory Medicine*. 2007; 101(3):547-53. doi:10.1016/j.rmed.2006.06.019
 29. Jones SE, Maddocks M, Kon SSC, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015; 70(3):213-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206440
 30. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *The European Respiratory Journal*. 2004;24(1):129-36. doi:10.1183/09031936.04.00079603
 31. Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, et al. Is quadriceps endurance reduced in COPD?: a systematic review. *Chest*. 2015;147(3):673-84. doi:10.1378/chest.14-1079
 32. Eliason G, Abdel-Halim SM, Piehl-Aulin K, et al. Alterations in the muscle-to-capillary interface in

- patients with different degrees of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2010;11(1):97. doi:10.1186/1465-9921-11-97
33. Natanek SA, Gosker HR, Slot IG, et al. Pathways associated with reduced quadriceps oxidative fibres and endurance in COPD. *The European Respiratory Journal*. 2013;41(6):1275-83. doi:10.1183/09031936.00098412
34. Engelen MP, Schols AM, Does JD, et al. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(5):1697-704. doi:10.1164/ajrccm.162.5.9910066
35. Hernández N, Orozco-Levi M, Belalcázar V, et al. Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2003;134(3):219-29. doi:10.1016/S1569-9048(03)00015-6
36. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, et al. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the «compartments» theory. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2001;56(3): 214-24.
37. Abdullaev ShA, Shukurova SM, Khamidov FM. Medical rehabilitation patients with chronic obstructive pulmonary disease in condition of health resort «Shifo». *Avicenna Bulletin*. 2013;(3):60-4. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Котляров Станислав Николаевич – к.м.н., доц., зав. кафедрой сестринского дела, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. E-mail: 79065410775@yandex.ru

SPIN: 3341-9391, ORCID ID: 0000-0002-7083-2692.

Stanislav N. Kotlyarov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nursing Care, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. E-mail: 79065410775@yandex.ru

SPIN: 3341-9391, ORCID ID: 0000-0002-7083-2692.

Мотынга Кирилл Александрович – ассистент кафедры сестринского дела, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 3289-6084, ORCID ID: 0000-0002-4115-1353.

Kirill A. Motynga – Assistant of the Department of Nursing Care, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 3289-6084, ORCID ID: 0000-0002-4115-1353.

Цитировать: Котляров С.Н., Мотынга К.А. Физическая слабость как фенотип ХОБЛ // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №4. С. 599-608. doi:10.23888/HMJ202084599-608

To cite this article: Kotlyarov SN, Motynga KA. Physical weakness as COPD phenotype. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8(4):599-608. doi:10.23888/HMJ202084599-608

Поступила / Received: 07.02.2020
Принята в печать / Accepted: 01.12.2020