

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, Г.В. Демчук, к.м.н., В.Л. Побережець, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

# Дисфункція скелетних м'язів при хронічному обструктивному захворюванні легень

**Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хвороба, яка є четвертою за частотою причиною смертності у світі, а також призводить до значної соціальної та економічної шкоди. Це пояснюється тим, що ХОЗЛ значно поширене серед населення як добре, так і погано економічно розвинутих країн. Поширеність і смертність від цієї патології у європейських країнах більш вивчена, ніж в Україні, через те що офіційні епідеміологічні показники тривалий час не вносились в офіційну статистичну документацію в якості самостійної нозології. Етіологічними факторами розвитку ХОЗЛ є: тютюнокуріння, забруднення повітря, професійний вплив диму, пилу чи випарів різних хімічних речовин, легенева інфекція, недостатнє вживання антиоксидантних вітамінів, дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину та ін.**

ХОЗЛ часто поєднується з іншими захворюваннями, які називаються коморбідними станами, найбільш розповсюдженими з яких є серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність), дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, синдром нічного апное, депресія, остеопороз та ін. Коморбідні стани можуть мати спільні із ХОЗЛ фактори ризику, бути позалегеновими проявами ХОЗЛ або ускладненнями захворювання. Вони значно впливають на важкість та прояви захворювання, а також на якість життя. Зв'язок між наявністю коморбідних станів та виживанням хворих із ХОЗЛ є беззаперечним. Оскільки коморбідні стани є важливою частиною хибного кола захворювання, їх завжди необхідно враховувати у клінічному веденні хворих. Окрім цього, необхідно зауважити, що коморбідні стани значно підвищують матеріальні витрати таких пацієнтів на лікування.

## Дисфункція скелетних м'язів

Одним із коморбідних станів, який значно впливає на якість життя, функціональний стан організму та виживання хворих, є дисфункція скелетних м'язів. У пацієнтів із дисфункцією скелетних м'язів спостерігається зниження їх функціональних властивостей (розміру, сили та витривалості) й підвищена втомлюваність. Зміни відбуваються на мікроскопічному і навіть молекулярному рівні. Клінічно ці порушення проявляються зниженою толерантністю організму до фізичних вправ.

**М'язова сила.** М'язова сила є важливим показником функціонального стану рухового апарату людини, і вона у першу чергу вражається при дисфункції скелетних м'язів. М'язова сила визначається як максимальне напруження, яке здатні розвинути м'язи під час збудження. Зміна сили м'язів при їх дисфункції помітна у хворих уже на першій стадії ХОЗЛ при порівнянні їх із здоровими людьми. У хворих із другою, третьою чи четвертою стадіями ХОЗЛ зміни у скелетних м'язах є ще більш вираженими.

Доведено, що м'язова дисфункція більш виражена у нижніх кінцівках, а м'язи верхніх кінцівок можуть значно довше зберігати звичний рівень функціонування. Це було доведено шляхом порівняння показників зниження м'язової сили рук та ніг у хворих на ХОЗЛ.

Але не варто думати, що патологічні зміни відбуваються тільки у м'язах кінцівок. Численні дослідження показали, що зниження функціональних показників зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ часто не тільки пов'язане із ураженням патологічним процесом легеневої тканини, а й сприяє цьому розвиток м'язової дисфункції діафрагми, міжреберних м'язів та інших додаткових дихальних м'язів із зниженням сили їх скорочення.

Останні дослідження навіть довели, що про порушення функції зовнішнього дихання можна судити при зниженні сили окремих скелетних м'язів. Так, існує кореляційний зв'язок між об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та силою скорочення квадрицепса стегна – чим слабший квадрицепс, тим гірші показники ОФВ, виявляються у хворих на ХОЗЛ при спірометрії.

**Витривалість.** Усі наведені вище дослідження вивчали зниження сили скелетних м'язів. Але варто не забувати, що при дисфункції м'язів знижується такий показник, як їх витривалість. Витривалість – це здатність м'яза тривалий час виконувати певну роботу без помітного зниження працездатності. Для осіб, робота яких пов'язана із тривалим підтриманням пози, багаторазовим повторенням певних рухів чи ходьбою на відносно далекі дистанції, витривалість є навіть важливішою за м'язову силу. Під час дослідження цього показника у хворих на ХОЗЛ було помічено, що у них знижується як витривалість окремих груп м'язів (верхніх, нижніх кінцівок), так і загальна витривалість організму.

**Підвищена втомлюваність.** Ще одним важливим чинником, що впливає на зниження толерантності до фізичних навантажень є підвищена втомлюваність скелетних м'язів. Утома – тимчасове зниження працездатності внаслідок інтенсивної або тривалої роботи, яке виявляється у зниженні кількісних і якісних показників роботи і погіршенні координації робочих функцій. Вона розвивається тим швидше, чим більше навантаження на м'язи і частіше та триваліше їх скорочення. Утома відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні м'язів, адже вона являє собою закономірний результат попередньої роботи і запобігає надмірному виснаженню. При дисфункції скелетних м'язів втома розвивається значно швидше, ніж у нормі

при звичайних чи навіть знижених навантаженнях, частоті і тривалості скорочень м'язів.

**Зміни на клітинному та молекулярному рівні.** При дослідженні біоптату із скелетних м'язів у осіб, які страждають на їх дисфункцію, визначаються зміни співвідношення типів м'язових волокон, васкуляризації та метаболізму у м'язах.

При дослідженні біоптату з квадрицепса у хворих на ХОЗЛ і порівнянні з даними здорового населення відмічалось зниження кількості волокон 1 типу (червоні волокна, які багаті на міоглобін, здатні до тривалого тоничного скорочення, мають високу потребу в кисні та низьку втомлюваність) і зростання волокон 2 типу (білі волокна, які містять незначну кількість міоглобіну але багато глікогену, здатні до сильного та швидкого але короткотривалого скорочення, швидко втомлюються, потребують мало кисню для роботи, адже отримують енергію внаслідок анаеробного метаболізму). Зростання кількості м'язових волокон 2 типу спостерігається за рахунок 26 підтипу (тобто істинних швидких м'язових волокон, які використовують лише анаеробний метаболізм).

Поряд з цим відмічалось зниження кількості капілярів у тканині периферійних м'язів хворих на ХОЗЛ.

Під час вивчення метаболізму скелетних м'язів при їх дисфункції було виявлено знижену окислювальну активність багатьох ферментів порівняно із м'язами здорових осіб. Це підтверджено як дослідженням біоптату із скелетних м'язів, так і виявленням значно підвищеної кількості лактату в периферійній крові хворих на ХОЗЛ порівняно із здоровими людьми під час фізичних навантажень, що свідчить про зниження окислювального потенціалу в скелетних м'язах.

У хворих на ХОЗЛ при біопсії скелетних м'язів також виявлена менша кількість протеїнів, ніж у здорових осіб, особливо за рахунок мітохондріальних білків-переносників аніонів. Існує позитивна кореляція між кількістю цих протеїнів у скелетних м'язах та показниками ОФВ<sub>1</sub>.

## Оцінка функцій скелетних м'язів

**Оцінка сили.** Для вимірювання сили скелетного м'яза, необхідно досягти його ізометричного довільного скорочення. Але варто враховувати те, що є



Ю.М. Мостовой

фактори, які можуть вплинути на достовірний результат. Перш за все – усі суглоби кінцівки мають знаходитись у фізіологічному положенні, адже у разі зміни положення суглобів змінюються кісткові важелі, що змінює натяг і довжину волокон м'язів та впливає на силу скорочення. Зміна положення суглобів може також сприяти залученню до акту скорочення додаткових м'язів, що не є бажаним під час дослідження ізольованого м'яза. Також значення має позиція всього тіла, тому необхідно слідкувати, щоб пацієнти виконували завдання в одному і тому самому положенні.

Для вимірювання сили скорочення м'яза використовуються тензодатчик, ізокінетичний динамометр, гідравлічні системи. Отримані показники варто порівняти з показниками, характерними для наявної статі, віку, зросту та маси, або використати для порівняння контрольну групу здорових осіб.

Новим методом є вимірювання сили м'язового скорочення, отриманого шляхом супрамаксимальної електричної або магнітної стимуляції поверхневого моторного нерва. Перевагою указанного методу є те, що можна уникнути суб'єктивного чинника, адже скорочення м'яза відбуватиметься внаслідок його стимуляції імпульсом, який буде однаковим для усіх піддослідних. Дослідження показали, що існує чіткий кореляційний зв'язок між ізометричним довільним скороченням квадрицепса стегна та скороченням, викликаним електричною чи магнітною стимуляцією.

**Оцінка маси та об'єму м'язової тканини.** Сила м'язового скорочення залежить від кількості м'язових волокон, тобто від товщини м'яза. При зниженні м'язової сили знижується і розмір м'яза і відповідно його маса. Для визначення маси скелетних м'язів використовується метод біоелектричної імпедансометрії. Оснований цей метод на явищі імпедансу, що виникає при проходженні електричного струму по тілу людини. Біоелектрична імпедансометрія дозволяє визначити відсотковий чи абсолютний показник кількості жирової тканини в організмі та розрахувати безжировий індекс маси тіла (fat-free mass index), який характеризує відношення маси тіла людини без жирової тканини до зросту. Безжировий індекс маси тіла є значно інформативніший у разі діагностики дисфункції скелетних м'язів, аніж просто індекс маси тіла. Також за допомогою цього методу можна визначити кількість жирової тканини в організмі у грамах чи

відсотках і на основі цього судити про кахектичні зміни у пацієнта з ХОЗЛ, які значно впливають на виживання хворих.

Оцінити ступінь розвитку м'язової тканини можна за допомогою методу математичного соматипування за Хіт-Картером. Цей метод дозволяє визначити соматотип, тобто анатомічний прояв конституції. Для цього визначаються три компоненти тілобудови: ендоморфний (жировий), мезоморфний (м'язово-кістковий) та екторморфний (поверхня тіла), серед яких нас найбільше цікавить мезоморфний, адже він дозволяє судити про рівень розвитку скелетних м'язів.

Новим методом оцінки об'єму скелетних м'язів є визначення площі поперечного перерізу м'язів за допомогою комп'ютерної томографії.

**Оцінка витривалості.** Для оцінки витривалості скелетних м'язів нижніх кінцівок використовується велоергометр або тредміл, а для верхніх кінцівок — ручний ергометр. Витривалість ізольованих м'язів визначається шляхом вимірювання часу, протягом якого м'яз може утримувати силу скорочення вище 50% від максимального рівня, або шляхом визначення коефіцієнта витривалості.

**Оцінка втомлюваності.** Утомлюваність скелетних м'язів оцінюється шляхом вимірювання максимальної сили ізометричного довільного скорочення м'яза або скорочення внаслідок супрамаксимальної електричної або магнітної стимуляції поверхневого рухового нерва до та після високоінтенсивного навантаження на цей м'яз. Отримані результати обов'язково порівнюються із показниками норми для відповідної особи.

**Оцінка толерантності організму до фізичних навантажень.** Клінічно важливими є не окремі показники сили, витривалості чи утомлюваності м'язів, а рівень толерантності організму до фізичних навантажень. Її оцінюється він за допомогою кардіопульмонарних тестів із наростаючим фізичним навантаженням, які проводяться із використанням велоергометра або тредміла. Та більш доцільно використовувати функціональні тести із ходою, адже вони оцінюють пересування пацієнтів у просторі, тобто те, з чим пацієнти зіштовхуються кожного дня. Функціональні тести із ходою можна розподілити на такі види: тести із фіксованим часом (тести із 2-хвилинною ходою, 5-хвилинною ходою, 6-хвилинною ходою, 9-хвилинною ходою, 12-хвилинною ходою), із фіксованою дистанцією (тести на подолання 100 м, 1/2 милі, 2 км), тести на звичну швидкість ходи (self paced walk test), тести із наростаючим темпом ходи (shuttle walk test).

#### Механізми дисфункції скелетних м'язів при ХОЗЛ

**Низька фізична активність.** Одним із основних чинників розвитку дисфункції скелетних м'язів у хворих із ХОЗЛ є низька фізична активність. Доведено, що хворі на ХОЗЛ у зв'язку з наявними у них змінами функції зовнішнього дихання ведуть менш активний спосіб життя порівняно із здоровими особами, а це у свою чергу знижує тренуваність м'язів, розвивається їх атрофія та порушується нормальне функціонування.

**Тютюнокуріння.** Фактором розвитку ХОЗЛ є куріння, і тому кількість курців серед хворих на ХОЗЛ є досить високою. Але вдихання тютюнового диму також згубно впливає на скелетні м'язи. Останні дослідження показали, що в осіб, які курять, функціональні показники квадрицепса стегна виявилися на 17% нижчими, ніж у осіб, що не курять. Механізм цієї дії тютюнового диму поки що вивчається, але можна припустити, що в основі лежить токсична дія компонентів диму на м'язові клітини, а також хронічне отруєння чадним газом. Існує думка про те, що тютюнокуріння спричиняє розвиток оксидативного стресу.

**Гіпоксія.** Гіпоксія розвивається у всіх хворих на ХОЗЛ більшою чи меншою мірою. Причому вона є хронічною і постійною, адже за рахунок неповності зворотної обструкції дихальних шляхів забезпечити нормальне функціонування зовнішнього дихання є практично неможливим. При хронічній гіпоксії скелетні м'язи змушені пристосовуватись до субнормальної кількості кисню, який їм постачається: зменшується кількість м'язових волокон, що використовують велику кількість кисню — волокон 1 типу, і збільшується кількість волокон, що отримують енергію для роботи анаеробним шляхом — волокон 2 типу (а саме 2б підтипу). Зменшення кількості кисню також спричиняє зниження окислювальної активності ферментів, але при цьому зростає активність гліколітичних ферментів.

**Гіперкапнія.** Разом із гіпоксією при порушенні функції зовнішнього дихання в організмі людини розвивається гіперкапнія. Але лише збільшення кількості вуглекислого газу в організмі не може викликати дисфункцію скелетних м'язів. Це зумовлює патологічний стан, який розвивається внаслідок гіперкапнії, — ацидоз. Саме ацидоз усередині м'язових клітин сприяє порушенню внутрішньоклітинного метаболізму скелетних м'язів, яке полягає у зниженні кількості АТФ та креатинфосфату. Окрім того, доведено, що гіперкапнія знижує показники скоротливості скелетних м'язів.

**Оксидативний стрес.** Оксидативний стрес є ще одним чинником, який викликає дисфункцію скелетних м'язів шляхом згубної дії вільних радикалів на клітини. Вільні радикали в нормі також утворюються в організмі, але коли антиоксидантні системи не здатні нейтралізувати їх усіх, тоді відбувається оксидативне ураження структур клітин радикалами. Організм хворого на ХОЗЛ зазнає оксидативного стресу не тільки під час загострень захворювання, а й навіть тоді, коли симптоми практично відсутні. Не варто забувати й про можливу індукцію оксидативного стресу під час тютюнокуріння.

**Вживання глюкокортикоїдів (ГК).** ГК зараз широко використовуються для лікування загострень ХОЗЛ та у якості підтримуючої терапії. Використовуються із цієї метою як системні, так і інгаляційні ГК. Застосування системних ГК, безумовно, підвищує ефективність лікування хворих із загостренням ХОЗЛ — зменшується час купування загострення, покращується

функція зовнішнього дихання, зменшується гіпоксемія. Їх вплив на розвиток дисфункції скелетних м'язів наразі добре вивчений. Доведено, що існує навіть пряма залежність між щоденною дозою ГК та слабкістю скелетних м'язів. Про вплив інгаляційних ГК існує значно менше даних, адже вони значно менше впливають на організм людини, через те що діють в основному місцево на дихальні шляхи.

**Харчове виснаження.** Харчове виснаження у пацієнтів із ХОЗЛ відмічається частіше, ніж в осіб, які не хворіють на указане захворювання. Його наслідком є кахектичні зміни у всіх органах та системах, і однією із перших страждає саме м'язова тканина. Проявляється виснаження зниженням маси тіла та індексу маси тіла. Але більш інформативними є показники безжирового індексу маси тіла (fat-free mass index), за допомогою якого ми можемо судити про кахектичні зміни саме у м'язовій тканині.

**Системне запалення.** Запалення, що розвивається при ХОЗЛ у стінках бронхів, із часом набуває системного характеру, тобто розвивається системна запальна відповідь. У крові хворих виявляються у значній кількості такі прозапальні медіатори, як фактор некрозу пухлин (TNF), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8). Ці медіатори у випадку потрапляння в кров'яне русло розносяться по всьому організму і викликають зміни у різних тканинах, у тому числі у м'язовій. Було доведено прямий зв'язок між зростанням кількості IL-8 у крові та зниженням сили чотириголового м'яза стегна у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. Інше дослідження показало, що площа поперечного перерізу середини стегна у хворих на ХОЗЛ залежить від рівня IL-6 у їх крові.

**Дисбаланс анаболічних та катаболічних гормонів.** Був знайдений тісний зв'язок між дисфункцією скелетних м'язів та дисбалансом анаболічних і катаболічних гормонів у хворих на ХОЗЛ. До основних анаболічних гормонів людського тіла належать тестостерон та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1). Зниження рівня саме цих гормонів відмічається у пацієнтів із ХОЗЛ.

**Генетична схильність.** Існує думка, що деякі хворі на ХОЗЛ мають генетичну схильність до розвитку дисфункції скелетних м'язів унаслідок особливостей поліморфізму ангіотензинперетворюючого ферменту чи рецепторів до вітаміну D в організмі. Також за рахунок поліморфізму генів, які кодують медіатори запалення (TNF, IL-6, С-реактивний білок), змінюється сила системної запальної відповіді організму, що у свою чергу впливає на дисфункцію скелетних м'язів.

#### Роль дисфункції скелетних м'язів у формуванні фенотипів ХОЗЛ

Розподіл хворих із ХОЗЛ на фенотипи, оснований на клінічних, функціональних та рентгенологічних особливостях пацієнтів, був уперше проведений у 1966 році — виділено «тип А ХОЗЛ» та «тип В ХОЗЛ», які у подальшому були названі емфізематозним (pink puffer) та бронхотичним (blue

bloater) фенотипами ХОЗЛ відповідно. Для емфізематозного типу є характерними кахексія, бочкоподібна грудна клітка, збереження тілесного забарвлення шкірних покривів, у скаргах переважає задишка, загострення трапляються рідше, ніж у хворих із бронхотичним типом, низький індекс маси тіла та показники функції зовнішнього дихання, низька щільність легеневої тканини. Бронхотичний характеризується розвитком ціанозу, частим кашлем із виділенням мокрот, периферичними набряками, частими загостреннями без зниження індексу маси тіла, показниками функції зовнішнього дихання, нижчими від норми, але вищими, ніж у емфізематозного типу. Показники насиченості крові киснем є нижчими, а кількість вуглекислого газу є вищою, ніж у емфізематозного типу, внаслідок більш вираженого периваскулярного фіброзу в легенях. Та незважаючи на це за рахунок кращого серцевого викиду у пацієнтів із бронхотичним типом тканини організму краще постачаються киснем, і кахектичні зміни у цих пацієнтів є практично непомітними.

Під час дослідження впливу нічної гіпоксії на серцевий м'яз у хворих із ХОЗЛ було виявлено, що у пацієнтів із бронхотичним фенотипом набагато частіше зустрічалось зниження показників насиченості крові киснем нижче 80%, а на електрокардіограмі практично у всіх хворих указанного фенотипу були наявні такі патологічні зміни: передчасні скорочення передсердь та шлуночків, тахікардія, продовжений інтервал QT, депресія сегмента ST чи блокада правої ніжки пучка Гіса. Ці результати довели, що стійка гіпоксемія у пацієнтів із бронхотичним фенотипом сприяє розвитку у них дисфункції міокарда та розвитку серцевої недостатності. Саме тому вони, володіючи кращими показниками функції зовнішнього дихання, мають набагато гірший прогноз щодо виживання.

На сьогодні існують також інші погляди на фенотипування хворих ХОЗЛ, але вони більше враховують фактори ризику, демографічні та клінічні дані, частоту загострень, швидкість прогресування захворювання й наявність коморбідних станів.

Однак, на нашу думку, сучасні дослідження, спрямовані на виявлення груп пацієнтів з різними фенотипами, мало враховують таку важливу складову, як конституція, оцінка розвитку м'язової системи, її функціональної спроможності. Адже відомо, що фізична активність суттєво модифікує перебіг будь-якої хвороби і в першу чергу — хронічних захворювань дихальної системи. З іншого боку, хронічна гіпоксемія, гіперкапнія, оксидативний стрес, медіатори запалення та інші чинники, які формуються внаслідок ХОЗЛ, обмежують нормальне функціонування м'язів. Вивчення дисфункції скелетних м'язів у хворих на ХОЗЛ, визначення її ролі в перебігу захворювання дозволить покращити розуміння деяких аспектів патогенезу, що стане підґрунтям для розробки нових методів лікування та реабілітації пацієнтів.