

УДК 616.24-007.271-036.12-092:616.745

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-17-25

Респираторно-мышечная дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение

Б.И. Гельцер¹, В.Н. Котельников^{1,2}, А.Г. Кожанов¹¹ Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, г. Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

В обзоре представлены данные литературы по проблеме дисфункции дыхательных мышц (ДМ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Рассмотрены основные аспекты их патофизиологических взаимосвязей и ценность для клинической практики. В развитии дисфункции ДМ имеют значение как локальные, так и системные факторы патогенеза ХОБЛ. Локальные факторы связаны с ремоделированием легких и необходимостью преодоления ДМ избыточного сопротивления дыханию, что увеличивает интенсивность их работы, способствует развитию гипертрофии и недостаточности. Хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, избыточный протеолиз и другие системные проявления ХОБЛ изменяют метаболизм и структурно-функциональную организацию ДМ. Выраженность морфо-функциональных нарушений и метаболический статус ДМ зависит от тяжести ХОБЛ и проявляется на ранних стадиях заболевания гипертрофией миоцитов, их возрастающей капилляризацией и повышением плотности митохондрий, а на поздних – диффузным замещением мышечных волокон соединительной тканью. Низкий нутритивный статус, нарастающий белково-энергетический дефицит, электролитный дисбаланс, эндокринные нарушения на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности и тканевой гипоксии способствуют развитию слабости ДМ. Респираторная и сердечно-сосудистая коморбидность существенно ухудшает функцию ДМ и прогноз каждого из коморбидных заболеваний. Кроме того, дисфункция ДМ у больных ХОБЛ нарастает в старческом возрасте. В обзоре обсуждаются возможности фармакологической коррекции дисфункции ДМ и другие клинические аспекты этой проблемы.

Ключевые слова: дисфункция дыхательных мышц, хроническая обструктивная болезнь легких

Поступила в редакцию 15.02.2022. Получена после доработки 19.02.2022. Принята к печати 01.03.2022

Для цитирования: Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Кожанов А.Г. Респираторно-мышечная дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;1: 17–25. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-17-25

Для корреспонденции: Котельников Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), профессор департамента клинической медицины, Школы медицины Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0001-5830-1322; e-mail: 671235@mail.ru

Respiratory and muscular dysfunction of the respiratory muscles and chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological relationships and clinical significance

B.I. Geltser¹, V.N. Kotelnikov^{1,2}, A.G. Kozhanov¹¹ Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok, Russia;² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The review presents literature data on the problem of respiratory muscle (RM) dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The main features of their pathophysiological interactions and clinical practice values were observed. Both local and systemic factors of the pathogenesis of COPD are important in the development of RM dysfunction. Local factors are associated with lung remodeling and the need of RM to overcome excessive breathing resistance, which increases the intensity of their work, and contributes to the development of hypertrophy and insufficiency. Chronic systemic inflammation, oxidative stress, excessive proteolysis and other systemic manifestations of COPD change the metabolism, structural and functional organization of RM. The severity of morpho-functional disorders and metabolic status of RM depends on the gravity of COPD and emerges on the early stages as myocytes' hypertrophy, their increasing capillarization and the increasing of mitochondrion density. At late stages it appears as diffuse replacement of muscle fibers by connective tissue. Low nutritional status, increasing protein-energy deficiency, electrolyte imbalance, endocrine disorders on the background of progressive respiratory insufficiency and tissue hypoxia contribute to the development of RM weakness. The combination of COPD, acute disorders of cerebral circulation and chronic heart failure sharply worsens the function of RM and the prognosis of comorbid diseases. Also, the dysfunction of RM in patients having COPD is significantly aggravated at the age of senility. The review discusses the possibilities of pharmacological correction of RM dysfunction and other clinical aspects of this problem.

Keywords: respiratory muscle dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease

Received 15 February 2022; Revised 19 February 2022; Accepted 01 March 2022

For citation: Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Kozhanov A.G. Respiratory and muscular dysfunction of the respiratory muscles and chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological relationships and clinical significance. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:17–25. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-17-25

Vladimir N. Kotelnikov, MD, PhD, professor. Head of the Chair of Disaster Medicine and Life Safety of the Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation), prof. of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine of the Far Eastern Federal University (10, Ajax, Russian Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-5830-1322; e-mail: 671235@mail.ru

Дыхательные мышцы (ДМ) являются важнейшим элементом респираторной системы и обеспечивают в качестве «дыхательной помпы» альвеолярную вентиляцию в соответствии с текущими запросами организма. Масса ДМ здорового человека среднего возраста составляет 4-5 кг или 10-15% от общей мышечной массы, а работа только инспираторных мышц при физической нагрузке с максимальной интенсивностью требует для осуществления их деятельности около 16% доступного кислорода, что свидетельствует об энергетически затратном режиме их функционирования [1]. При возрастающих нагрузках на респираторную систему описан «метаболический рефлекс ДМ», связанный с перераспределением кровотока от мышц опорно-двигательного аппарата к ДМ, что указывает на их особую роль в обеспечении гомеостаза [2]. ДМ выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания и являются единственной группой скелетных мышц, которая работает без «отдыха» на протяжении всей жизни. Они обладают мощными резервными возможностями и адаптированы к выполнению продолжительной физической нагрузки. Однако, как и другие скелетные мышцы, ДМ подвержены развитию утомления в тех случаях, когда интенсивность и продолжительность их работы чрезмерна. В этих условиях для поддержания необходимых уровней легочной вентиляции рекрутируются различные группы вспомогательной ДМ, прежде всего инспираторной [3]. В соответствии с уровнем повреждения различных контуров регуляции ДМ выделяют три основных варианта их дисфункции: центральный, транзитный и эффекторный (мышечный). Нередко имеет место их комбинация. Так, дисфункцию ДМ диагностируют при повреждении передних мотонейронов шейного или грудного отделов спинного мозга, заболеваниях периферических нервных стволов, патологии нервно-мышечных синапсов или непосредственно мышечной ткани [4].

Дисфункция ДМ – одно из важнейших проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В ее развитии имеют значение как локальные, так и системные факторы патогенеза данного заболевания. К локальным факторам можно отнести морфо-функциональные последствия процессов ремоделирования кондуктивного и респираторного отделов органов дыхания, приводящие к увеличению работы ДМ, их гиперфункции и недостаточности. Системные факторы ХОБЛ связаны с реализацией типовых патологических процессов: хронического системного воспаления (ХСВ), оксидативного стресса, тканевой гипоксии, избыточного протеолиза и других, продукты которых изменяют метаболизм и структурно-функциональную

организацию ДМ. Доказано, что ДМ при избыточных нагрузках могут трансформироваться в активный «метаболический плацдарм», продуцирующий спектр провоспалительных цитокинов и других физиологически активных веществ [5]. Последние оказывают влияние не только на функцию ДМ, но и на центральный контур регуляции дыхания. Это, в свою очередь, способствует изменению паттернов дыхания и является важным фактором в развитии респираторной мышечной дисфункции [6].

Традиционно выделяют два основных типа дисфункции ДМ: утомление и слабость [7]. Утомление ДМ развивается в результате снижения силы и скорости их сокращений вследствие чрезмерной работы по преодолению избыточного сопротивления дыхательных путей и эластического сопротивления легких [8]. Под слабостью ДМ понимают состояние, при котором мышечная сила стабильно низкая и практически не восстанавливается даже в условиях относительного покоя, например, при респираторной поддержке. В отличие от слабости утомление – процесс обратимый, и функция ДМ может восстанавливаться после «отдыха» [9]. Применительно к ХОБЛ данная классификация представляется весьма условной, так как степень утомления ДМ при прогрессировании заболевания неуклонно возрастает, и этот процесс становится необратимым [10]. Это в первую очередь относится к главной инспираторной мышце – диафрагме, снижение сократительной активности которой при нарастающей легочной гиперинфляции имеет особое значение в патогенезе ХОБЛ. Дисфункция ДМ при данном заболевании ассоциируется прежде всего с выраженностью бронхиальной обструкции и эмфиземы легких, а в качестве ее клинического эквивалента выступает одышка. Так, в ряде исследований у этой категории больных установлены прямые корреляционные связи между объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и силой инспираторных мышц, в то время как сила экспираторных мышц не зависела от скоростных показателей дыхания [11]. У пациентов с ХОБЛ отмечены также тесные взаимосвязи между субъективным восприятием одышки, вербальной рейтинговой шкалой слабости и ухудшением функции ДМ. Показано, что максимальное инспираторное давление в ротовой полости более тесно коррелирует с выраженностью одышки, чем с легочными объемами [12].

Интерес клиницистов к проблеме дисфункции ДМ у больных ХОБЛ связан прежде всего с необходимостью ее ранней диагностики, особенно в случаях тяжелой коморбидности пациентов, оценки вклада данного фактора в развитие дыхательной недостаточности

(ДН) и определения методов ее коррекции. Анализ данных литературы свидетельствует о недостаточном объеме научной информации по различным клинко-патофизиологическим аспектам дисфункции ДМ при ХОБЛ, что служит основанием для более глубокого изучения этой проблемы.

Структурно-функциональная организация ДМ
и ее изменение при ХОБЛ

ДМ относятся к поперечно-полосатой скелетной мускулатуре. По скорости сокращения их мышечные волокна подразделяют на медленно сокращающиеся (S) и быстро сокращающиеся (F). Последняя группа включает устойчивые к усталости (FR), умеренные устойчивые к усталости (Fint) и легко утомляющиеся (FF) [13]. В зависимости от активности фермента аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) мышечные волокна подразделяют на медленные окислительные (I тип) и быстрые гликолитические волокна (II тип). Волокна I типа характеризуются высокой объемной плотностью митохондрий и активностью окислительных ферментов, большим количеством липидных включений [14]. Волокна II типа хуже кровоснабжаются, характеризуются низкой объемной плотностью митохондрий и содержат меньше липидов и миоглобина. Благодаря высокой скорости сокращения и быстрой утомляемости такие волокна способны на кратковременную, но высокоинтенсивную работу. II тип миофибрилл классифицируют на быстрые окислительно-гликолитические (IIa типа), быстрые гликолитические волокна (IIb типа), а также волокна IIx и IIc типов с промежуточными характеристиками [15]. Источниками энергии для волокон IIa типа являются как окислительные, так анаэробные механизмы. Волокна IIb типа развивают наибольшую силу сокращений среди всех миофибрилл, однако активируются лишь при кратковременных нагрузках и получают энергию из гликогена исключительно через процессы анаэробного окисления [16]. Иннервация волокон I типа обеспечивается малыми, а волокон II типа – большими альфа-мотонейронами спинного мозга. Основным структурным элементом ДМ служит двигательная единица (ДЕ), состоящая из мотонейрона и мышечных волокон различных типов, которые он иннервирует. При этом наибольшей силой сокращения обладают ДЕ, в которых доминируют Fint- и FF-волокна, а наименьшей – S- и FR-волокна [14].

ДМ подразделяются на инспираторные и экспираторные. Главными инспираторными мышцами считаются диафрагма и наружные межреберные мышцы. В тех случаях, когда они не способны обеспечить потребности организма в кислороде, в акт дыхания рекрутируются вспомогательные ДМ: лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, зубчатые и грудные, а также широчайшая мышца спины [7]. Среди вспомогательных ДМ наиболее значительной сократительной активностью обладают лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы [3]. В обычных

условиях выдох является пассивным процессом, так как расслабление инспираторных мышц вызывает повышение внутриальвеолярного давления, благодаря чему воздух покидает респираторную систему. Экспираторные мышцы способны форсировать этот процесс в тех случаях, когда имеет место избыточное сопротивление дыханию. К ним относятся мышцы передней брюшной стенки (наружные и внутренние косые, прямые и поперечные) и внутренние межреберные мышцы.

Диафрагма обеспечивает практически весь объем легочной вентиляции в условиях покоя. По уровню кровоснабжения и интенсивности обменных процессов она ближе к миокарду, чем к другим скелетным мышцам [17]. Важнейшая особенность диафрагмы заключается в непосредственной моносинаптической связи с инспираторными нейронами дыхательного центра [18]. Именно поэтому паттерн активации диафрагмальной мышцы довольно точно повторяет активность центрального контура регуляции дыхания [19]. Диафрагма почти лишена собственной афферентной системы из-за низкой плотности проприорецепторов, а функцию обратной связи, регулирующей ее сокращения, обеспечивают рецепторы растяжения легких. Стимуляция этих рецепторов тормозит инспираторную активность дыхательного центра, способствуя окончанию очередного вдоха (рефлекс Геринга-Брейера). Диафрагму характеризуют как узкоспециализированную дыхательную мышцу, чья активность в покое ограничена ее инспираторной функцией [20].

Установлено, что диафрагма более устойчива к утомлению, чем лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы. Так, при ХОБЛ I-II стадии снижение максимального инспираторного давления в ротовой полости связано прежде всего с утомлением именно этих вспомогательных мышц, тогда как нарушения сократительной способности диафрагмы развиваются на более поздних стадиях заболевания. Функциональная недостаточность вспомогательной ДМ наряду с добавочным сопротивлением дыханию увеличивает нагрузку на диафрагму, способствуя развитию ее слабости и снижению резервов дыхательной системы [3]. При ХОБЛ существенно возрастает потребность ДМ в энергообеспечении, и повышается «кислородная цена» дыхания. Однако низкий нутритивный статус больных ограничивает энергопотребление, что изменяет структуру, силу и выносливость ДМ [21].

В диафрагме пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ возрастает содержание S-волокон, а количество F-волокон I и II типов снижается. Таким образом, происходит ремоделирование миофибрилл с изменением их фенотипа с быстрых на медленные. В связи с тем, что S-волокна более устойчивы к длительным физическим нагрузкам, чем F-волокна, данный процесс при ХОБЛ рассматривается в качестве компенсаторного, противостоящего мышечной слабости

за счет «оптимизации» энергообеспечения ДМ. При тяжелом течении ХОБЛ в ДМ отмечается четырехкратное снижение содержания тяжелых цепей миомина (МуНС) и трехкратное увеличение активности процессов их карбонилирования. На интенсивность потери мышцами МуНС влияют выраженность бронхиальной обструкции и тяжесть тканевой гипоксии [22]. Интенсификация процессов карбонилирования коррелирует с уровнем трансдиафрагмального давления и максимального инспираторного давления в ротовой полости.

При морфологическом исследовании ДМ у больных ХОБЛ наблюдали признаки их миолиза, склерозирования и атрофии. Кроме того, имели место пролиферация клеток перимизия и фибробластов, а также фрагментация и контрактуры миофибрилл. В ряде работ отмечено, что выраженность морфологических изменений соответствует тяжести клинического течения ХОБЛ. Так, при тяжелых формах заболевания повреждение ДМ проявляется перестройкой микроциркуляторного русла, дистрофией клеток эндотелия, лейкостазом и диффузным замещением мышечных волокон соединительной тканью, в то время как на ранних стадиях ХОБЛ в ДМ обнаруживают изменения в виде гипертрофии миоцитов, очагов мышечного отека, вакуолизации митохондрий и инфильтрации лейкоцитами стромы и стенок сосудов [23]. Степень поражения зависит также от функциональной принадлежности ДМ. Так, большинство авторов указывает на то, что инспираторные мышцы вовлекаются в патологический процесс раньше, а морфо-функциональные изменения в них более заметны, чем в экспираторных мышцах [24]. В других исследованиях представлены данные о том, что морфологические изменения наиболее выражены в экспираторных мышцах, в частности, во внутренних межреберных, а признаки альтерации диафрагмы незначительны. Кроме того, показано, что имеются различия в соотношении количества миофибрилл с признаками повреждения и адаптивных изменений не только в разных группах ДМ, но даже в пределах одной группы [25].

Ряд авторов отмечают, что в ДМ больных ХОБЛ замещение мышечных волокон оксидативного типа I на гликолитический тип II ухудшает качество их механической работы, увеличивает продукцию молочной кислоты и приводит к формированию метаболического ацидоза [16]. При этом снижается капилляризация ДМ, ограничиваются их кровоснабжение и площадь поперечного сечения мышечных волокон. В других работах показано, что при ХОБЛ в отдельных группах ДМ преобладает аэробный фенотип миофибрилл с высоким содержанием оксидативных волокон, возрастающей капилляризацией, повышением плотности митохондрий и активацией ферментов аэробного метаболизма [26]. Эти изменения расцениваются авторами как компенсаторные. В связи с этим можно предположить, что динамика изменений метаболического статуса ДМ зависит от тяжести ХОБЛ, и при

нарастании артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии начинает доминировать анаэробный тип энергообеспечения. Кроме того, преобладание того или иного типа мышечных волокон может существенно отличаться в различных группах ДМ, что затрудняет однозначную трактовку динамики морфо-функциональных изменений [22].

Роль системных проявлений ХОБЛ в патогенезе дисфункции ДМ

У больных ХОБЛ взаимодействие локальных и системных факторов заболевания тем или иным образом изменяет фенотип и функционирование ДМ. ХСВ в настоящее время рассматривают как «классическое» проявление ХОБЛ, которое характеризуется тотальной воспалительной реактивностью клеточных и плазменных факторов крови, структурных элементов соединительной и мышечной ткани, расстройствами микроциркуляции [16]. К основным медиаторам ХСВ относят провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-22), ФНО- α , матриксные протеиназы, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и др. [27]. ХСВ формирует своеобразный метаболический фон, способствующий развитию коморбидности у больных ХОБЛ. Это в полной мере относится и к дисфункции ДМ. Кроме того, доказано, что в условиях резистивного дыхания усиленно сокращающиеся миоциты ДМ сами являются источником продукции цитокинов. Так, у больных ХОБЛ в миоцитах диафрагмы и межреберных мышц происходит выраженное усиление экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и γ -интерферона [28]. При этом наблюдалось повреждение сарколеммы, а дисфункция ДМ тесно коррелировала с интенсивностью экспрессии ФНО- α [30]. Установлено, что даже у здоровых испытуемых через 45 минут дыхания с добавочной инспираторной нагрузкой происходит достоверное увеличение концентрации в плазме крови ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Таким образом, резистивное дыхание рассматривается как «иммунный вызов» организму, который заключается в повышении локального и системного уровня цитокинов и их участия в механизмах повреждения ДМ [5].

Предполагается, что основной причиной гиперпродукции цитокинов в ДМ является оксидативный и нитрозативный стресс, что подтверждается увеличением внутримышечной концентрации свободных кислородных радикалов. Кроме того, прием антиоксидантов существенно снижал провоспалительный цитокиновый ответ на резистивную респираторную нагрузку [24]. Еще одним фактором, увеличивающим синтез провоспалительных цитокинов в ДМ, признают уменьшение содержания в них гликогена. Доказано, что при истощении его запасов в поперечнополосатых мышцах уровень ИЛ-6 повышается [30]. Высказано предположение, что усиление его экспрессии в диафрагме при ХОБЛ носит адаптивный характер, так как данный цитокин может обладать глюкорегуляторной ролью, сигнализируя о снижении запасов гликогена

в мышцах с последующим рекрутированием глюкозы из печени. ИЛ-6 увеличивает также активность процессов липолиза и окисления жиров, что обеспечивает мышцы необходимой энергией [16]. Сходный эффект данного цитокина наблюдается и при артериальной гипоксемии, не связанной с ХОБЛ. В ряде работ показано угнетающее действие ФНО- α на диафрагмальную сократимость [31]. Этот провоспалительный цитокин обладает выраженными катаболическими эффектами и реализует свое негативное воздействие на ДМ через активацию ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) [32].

При ХОБЛ провоспалительные цитокины повреждают мышечные волокна и формируют в ДМ очаги локального воспаления, а это, несомненно, ухудшает их сократительную активность [5]. Воздействуя на афферентные волокна, они активируют центральный компонент утомления ДМ через повышение уровня β -эндорфинов в головном мозге, что ослабляет центральную инспираторную активность и приводит к снижению дыхательных объемов [24, 33]. ДМ продуцируют и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10), которые противостоят локальному мышечному воспалению и участвуют в репаративных процессах [34].

У больных ХОБЛ значительно чаще, чем в общей популяции, наблюдаются нутритивные нарушения [35]. Более того, недостаточность питания у данных пациентов практически всегда ассоциирована с развитием мышечной слабости, что является результатом ускорения процессов катаболизма и нарушения баланса между синтезом и распадом белков. Нарушения нутритивного статуса у больных ХОБЛ сопровождается, как правило, развитием белково-энергетической недостаточности, биомаркером которой служит низкое содержание лептина [36]. В экспериментах показано, что низкое содержание лептина ухудшает центральную регуляцию дыхания и его биомеханику. В частности, в диафрагме мышцей с гиполептиемией снижалось содержание волокон II типа и увеличивалось – I типа, что приводило к росту резистентности миофибрилл диафрагмы к растяжению, ее слабости и тахипноэ [37]. Заместительная терапия лептином позволяла частично восстановить нарушенную биомеханику дыхания. Доказано, что орексигенный гормон грелин, содержание которого у больных ХОБЛ обычно повышено, также обладает центральной инспираторной активностью, провоцируя тахипноэ и ухудшение функции ДМ [38].

Регуляция синтеза мышечной массы – динамический процесс, в основе которого лежит тонкое равновесие между механизмами воспроизводства белка и его протеолитической деградации [22]. При ХОБЛ этот хрупкий баланс смещается в сторону преобладания процессов протеолиза. Механизмы, лежащие в основе этих нарушений, у данной категории пациентов все еще до конца не изучены, однако доказана роль некоторых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) в усилении протеолитической активности [16]. В

патогенезе мышечной дисфункции при ХОБЛ задействованы две основные протеолитические системы: убиквитин-протеасомная и аутофагально-лизосомальная. Причем ключевая роль отводится именно убиквитин-протеасомному пути распада мышечных белков. С его участием происходит деградация как цитоплазматических, так и ядерных белков, в том числе и в миофибриллах ДМ [39].

Другим механизмом потери мышечной массы при ХОБЛ считается повышение синтеза таких транскрипционных факторов, как миостатин и миогенин. Миостатин выступает в качестве «негативного» регулятора миогенеза, а его повышенный уровень в крови приводит к возрастанию активности Е3 лигаз, в том числе атрогина-1. Последний является биомаркером протеасомной деградации белков [39]. Оксид азота (NO) тормозит экспрессию Е3 лигаз и процессы деградации мышечных белков, а нейрональная NO-синтаза участвует в экспрессии мРНК MyHC [29]. Показано, что предшественник NO L-аргинин тормозит разрушение цитоскелетных белков и оптимизирует белковый метаболизм скелетных мышц в условиях экстремальных нагрузок [28]. Экспрессия миостатина значительно повышается в диафрагме больных при тяжелом течении ХОБЛ, а уровень миогенина снижается [40].

В патогенезе дисфункции ДМ у больных ХОБЛ важное значение принадлежит электролитным нарушениям: гипокалиемии, гипомagneмией и гипофосфатемии, развитие которых при тяжелой ДН значительно усугубляет мышечную слабость. Мультифокальная воспалительная активность, характерная для ХОБЛ, проявляется в привлечении клеток воспаления в различные органы и ткани. Важную роль в этих процессах отводят продукту липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты лейкотриену B₄ – одному из биомаркеров ХОБЛ и активному хемоаттрактанту. Однако его роль в привлечении иммунных клеток непосредственно в ДМ и развитии их дисфункции пока не уточнена [40].

Одним из системных проявлений ХОБЛ является дисфункция эндокринной системы. По различным данным от 22% до 69% больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ страдают от клинически значимого дефицита андрогенов, одно из проявлений которого – дистрофия скелетной мускулатуры [41]. Тестостерон в физиологических условиях увеличивает синтез структурных белков поперечнополосатых мышц, а также способствует развитию их гипертрофии. В ряде исследований было показано, что уровень этого гормона при ХОБЛ снижается, что приводит к уменьшению мышечной массы. Дефицит тестостерона у мужчин коррелирует с тяжестью ХОБЛ и служит предиктором прогрессирования данного заболевания. Установлено, что сывороточная концентрация свободного тестостерона положительно коррелирует с показателями ФЖЕЛ и ОФВ₁ и отрицательно – со стажем курения [41]. Определенную роль в потере мышечной массы у больных ХОБЛ играет также снижение

инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Доказано, что повышение плазменного уровня грелина при ХОБЛ может уменьшать выработку IGF-1, что способствует развитию у данных больных инсулинорезистентности [38]. Появлению слабости ДМ при ХОБЛ может способствовать изменение их тиреоидного статуса, обусловленного субклиническим гипотиреозом или эутиреоидным патологическим синдромом. Последний встречается у 20% больных ХОБЛ и проявляется снижением плазменных концентраций трийодтиронина и в меньшей степени тироксина [42]. Гипотиреоз понижает силу и выносливость инспираторных и экспираторных ДМ, а также увеличивает риск ночного обструктивного апноэ [43].

Клиническое значение дисфункции ДМ и методы ее коррекции

Основными клиническими симптомами утомления и слабости ДМ являются аномалии дыхательных движений, выраженные в формах парадоксального инспираторного втяжения передней брюшной стенки и респираторного чередования [9]. Торако-абдоминальный асинхронизм при дисфункции ДМ замещает физиологическую инспираторную экскурсию грудной клетки и живота наружу на их разнонаправленные движения. Десинхронизация торако-абдоминального дыхания – один из ключевых симптомов нарастающей ДН. Респираторное чередование (альтернирующее дыхание) проявляется циклическим чередованием грудного и брюшного типов дыхания у одного и того же больного в различных сериях дыхательных движений. При этом в одной серии из нескольких дыхательных движений может преобладать абдоминальный тип, а в другой – грудной [8]. Симптом Гювера проявляется парадоксальным втяжением нижних латеральных ребер во время вдоха, что обусловлено уплощением диафрагмы. При ХОБЛ средней степени тяжести он выявляется у 36% больных, при тяжелой – у 43%, а при крайне тяжелой – у 76%. Клиническая картина дисфункции ДМ при тяжелых формах ХОБЛ может дополняться симптомом Мажанди, который иллюстрирует участие в акте дыхания грудино-ключично-сосцевидной мышцы [4].

В развитии дисфункции ДМ при ХОБЛ можно выделить два основных «порочных круга». Один из них связан с низким нутритивным статусом больных, нарастающим дефицитом мышечной массы, низкой физической активностью и резким снижением толерантности к физическим нагрузкам. Эти изменения способствуют детренированности ДМ и их быстрому утомлению, что, в свою очередь, ограничивает физическую активность и ухудшает метаболический статус больных. Главным элементом этого «патологического контура» является белково-энергетическая недостаточность и дисбаланс между потребностью ДМ в энергии и их энергообеспечением. Второй «порочный круг» сопряжен с необходимостью преодоления ДМ избыточных нагрузок при дыхании, связанных с ремоделированием легких, что приводит к их утомлению и слабости. Результатом этих изменений становится

нарастающее тахипноэ и артериальная гипоксемия, которые, в свою очередь, усугубляют дисфункцию ДМ и способствуют дальнейшему нарушению газообмена, прогрессированию гипоксемии и гиперкапнии [16].

Работоспособность ДМ в определенной мере зависит от качества их кровоснабжения. При интенсивной физической нагрузке они могут потреблять около 10 литров крови в минуту [4]. Однако при гиподинамии миокарда левого желудочка, развивающейся у 64% больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, кровоснабжение ДМ существенно ухудшается, что, несомненно, оказывает влияние на их функцию [44].

Важная клиническая задача – своевременная оценка функционального состояния ДМ при коморбидном течении ХОБЛ. Особое значение при этом имеют некоторые варианты сердечно-сосудистой коморбидности. Прежде всего это относится к сочетанию ХОБЛ с различными формами острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [45]. В первом случае мышечная дисфункция резко нарастает в результате морфо-функциональных ограничений, вызванных ОНМК, что существенно ухудшает прогноз обоих заболеваний [46]. В этом варианте коморбидности усугубление дисфункции ДМ обусловлено поражением центрального, транзитного и эффекторного контуров их регуляции. Сочетание ХОБЛ и ХСН приводит к ухудшению функции прежде всего инспираторных мышц, что обусловлено усилением резистивных нагрузок на вдохе [12]. Проблема дисфункции ДМ у больных ХОБЛ значительно обостряется в старческом возрасте, что связано с инволютивными процессами в органах дыхания («сенильное легкое»), опорно-двигательном аппарате, грудной клетке, мышечной ткани и других морфо-функциональных системах [11]. В этих случаях значительно возрастает динамическая гиперинфляция легких и индекс «напряжение-время», что способствует декомпенсации ДМ.

Методы функциональной диагностики дисфункции ДМ и их значение для клинической практики представлены в ряде обзоров [4, 10]. Большинство из них (измерение трансдиафрагмального давления, электромиография, электрическая или магнитная стимуляция диафрагмальных нервов или шейного сплетения) редко используются в клинической практике. В настоящее время наибольшее распространение для оценки функции ДМ получили методы определения максимального экспираторного (МЕР) и инспираторного (МІР) давления в ротовой полости, а также назального инспираторного давления (SNIP-тест) [10]. В ряде работ показана информативность этих методов в диагностике респираторной мышечной дисфункции при различных заболеваниях, в том числе при ХОБЛ [47]. Установлено, что динамика изменений данных показателей тесно коррелирует с тяжестью заболевания. У больных ХОБЛ с торако-абдоминальным асинхронизмом эти изменения выражены в максимальной степени [3]. Уровни МІР и МЕР > 80 см. водн. ст. и SNIP >

70 см. водн. ст. позволяют исключить дисфункцию ДМ. Ультразвуковой метод достаточно информативен в оценке функциональной активности диафрагмы. К ультразвуковым критериям нарушения диафрагмальной функции при ХОБЛ относят гипертрофию ее мышечной части, ограничение подвижности купола, снижение амплитуды движений и скорости расслабления при спокойном и форсированном дыхании [48].

Методы физической легочной реабилитации могут улучшить функциональный статус больных за счет длительных тренирующих упражнений для периферических мышц и специальных упражнений для ДМ [10]. Для тренировки инспираторных и экспираторных ДМ применяют специальные тренажеры, использование которых позволяет изменить привычный для больных ХОБЛ паттерн дыхания, что приводит к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений, повышению оксигенации крови и уменьшению одышки [49].

Стратегия фармакологической коррекции дисфункции ДМ при ХОБЛ до настоящего времени не разработана из-за отсутствия средств селективной поддержки мышечного сокращения. В повседневной клинической практике для улучшения функции ДМ у больных ХОБЛ используют препараты, освобождающие их от избыточной нагрузки (β -агонисты, антихолинергические препараты, теофиллин) и подавляющие местное воспаление (ингаляционные глюкокортикостероиды и ингибиторы фосфодиэстеразы-4). Кроме того, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 способны снижать активность системного воспаления, что может улучшать функцию ДМ. Среди вновь разрабатываемых и апробируемых препаратов с потенциальной активностью в отношении ДМ могут обладать ингибиторы матриксной металлопротеиназы-9 и NF- κ B, антагонисты хемокинов и цитокинов, блокаторы кальпаинов, L-аргинин и др. [29]. У больных ХОБЛ препараты, содержащие янтарную кислоту, увеличивали силу периферических и дыхательных мышц, что связывают с коррекцией митохондриальной дисфункции [50]. Миопротективными эффектами, противостоящими слабости ДМ, обладают фосфокреатин (неотон) и мельдоний (милдронат), однако в литературе отсутствуют данные об их использовании при ХОБЛ. Коррекция нутритивного статуса является необходимым условием для энергетического обеспечения ДМ [21]. При тяжелых формах дисфункции необходима их разгрузка, что обеспечивается различными методами респираторной поддержки [49, 50].

Заключение

Проблема дисфункции ДМ, несмотря на длительную историю ее изучения, пока далека от разрешения. Поиск и реализация этих решений возможны только на основе кооперации фундаментальной науки и клинической практики. Попытка обобщить результаты этого взаимодействия была представлена в данном обзоре.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта 18-29-03131.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – БИГ, ВНК.

Сбор и обработка материала – АГК, ВНК.

Написание текста – АГК, БИГ, ВНК.

Редактирование – АГК.

Литература / References

1. O'Donnell D.E., Laveneziana P., Webb K., Neder J.A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin. chest med.* 2014; 35(1): 51–69.
2. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г. Кардиореспираторные реакции при нарастающей нормобарической ингаляционной гипоксии у здорового человека. *Физиол. человека.* 2013; 39(4): 82–92. [Divert V.E., Krivoshchekov S.G. Cardiorespiratory reactions with increasing normobaric inhalation hypoxia in a healthy person. *Physiol. a person.* 2013; 39(4): 82–92. (In Russ.)]
3. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. – М.: Наука, 1998 – 365 с. [Motavkin P.A., Geltser B.I. *Clinical and experimental pathophysiology of the lungs.* – Moscow: Nauka, 1998 – 365 p. (In Russ.)]
4. Lumb A.B. Nunn's applied respiratory physiology ebook. Elsevier Health Sci. 2016; 543.
5. Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. *Физиол. человека.* 2012; 38(2): 119–129. [Alexandrova N.P. Cytokines and resistive respiration. *Physiol. a person.* 2012; 38(2): 119–129 (In Russ.)]
6. Курпатов И.Г., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Кинякин М.Ф. Функциональный статус дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2021; 99 (6):15–21. [Kurpatov I.G., Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Kinyakin M.F. Functional status of respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and lung diseases.* 2021; 99 (6):15–21. (In Russ.)]
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Терапевт. арх.* 1988; 60 (7): 126–131. [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R. Respiratory muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary diseases. *Therapist. arch.* 1988; 60 (7): 126–131. (In Russ.)]
8. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N., Leite J., Zanetti M. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Arch. Chest Disease.* 2016; 67(4): 7–21.
9. Sieck G.C., Ferreira L.F., Reid M.B., Mantilla C.B. Mechanical properties of respiratory muscles. *Comprehensive Physiol.* 2013; 3: 1553–1567.
10. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Практическая пульмонология.* 2008; 4: 2–17. [Avdeev S.N. Assessment of the strength of the respiratory muscles in clinical practice. *Practical pulmonology.* 2008; 4: 2–17. (In Russ.)]
11. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 93–100. [Geltser B.I., Kurpatov I.G., Day A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscle dysfunction and respiratory diseases *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 93–100 (In Russ.)]
12. Швайко С.Н. Клиническое значение диагностики дисфункции респираторной мускулатуры у больных хронической

- обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2006; 4: 69–74. [Shvaiko S.N. The clinical significance of the diagnosis of respiratory muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Russian medical and biological bulletin them. I.P. Pavlova*. 2006; 4: 69–74. (in Russ.)]
13. Talbot J., Maves L. Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdisciplinary Rev.: Dev. Biol.* 2016; 5(4): 518–534.
 14. Frontera W.R., Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue int.* 2015; 96(3): 183–195.
 15. Ciciliot S., Rossi A.C., Dyar K.A., Blaauw B., Schiaffino S.. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45(10): 2191–2199.
 16. Gea J., Agustí A., Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114(9): 1222–1234.
 17. Hooijman P.E., Brusselle G.G., Wit Ch. et al. Diaphragm muscle fiber weakness and ubiquitin–proteasome activation in critically ill patients. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(10): 1126–1138. Beishuizen A., Witt Ch.C., Waard M.C., Girbes A.R.J., Spoelstra-de Man A.M.E., Niessen H.W.M., Manders E., Hees H.W.H., Brom Ch.E., Silderhuis V., Lawlor M.W., Labeit S., Stienen G.J.M., Hartemink K.J., Paul M.A., Heunks L.M.A., Ottenheijm C.A.C.
 18. Mantilla C.B., Sieck G.C. Impact of diaphragm muscle fiber atrophy on neuromotor control. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013; 189(2): 411–418.
 19. Cancellieri-Gaiad K.M., Lke D., Pantoni C.B., Borghi-Silva A., Costa D. Respiratory pattern of diaphragmatic breathing and pilates breathing in COPD subjects. *Brazilian J. Phys. Ther.* 2014; 18(4): 291–299.
 20. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей. *Успехи физиол. наук*. 2013; 44(3): 93–112. [Filippova L.V., Nozdrachev A.D. An overview of the Pulmonary Sensory Receptors. *Adv. Physic. Sci.* 2013; 44(3): 93–112. (in Russ.)]
 21. Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26(1): 13–28. [Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Russ. Pulmonology*. 2016; 26(1): 13–28. (In Russ.)]
 22. Barreiro E., Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respir. Disease*. 2016; 13(3): 297–311.
 23. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Сравнительная оценка силы дыхательных мышц у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и с их сочетанием. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (2): 12–19. [Geltser B.I., Shakhgelyan K.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Comparative assessment of the strength of the respiratory muscles in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and their combination. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019; 97 (2): 12–29. (In Russ.)]
 24. Fermoselle C., Rabinovich R., Ausin P., Puig-Vilanova E., Coronell C., Sanchez F., Roca J., Gea J., Barreiro E.. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur. Respir. J.* 2012; 40(4): 851–862.
 25. Clanton T.L., Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J. Appl. Physiol.* 2009; 107(1): 324–335.
 26. Mathur S., Brooks D., Carvalho C.R.. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Frontiers Physiol.* 2014; 5(104): 1–8.
 27. Верткин А.Л. *Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей*. – М.:ЭКСМО. 2015. – 150. [Vertkin A.L. *A comorbid patient. Manual for Practitioners*. Moscow. EKSMO. 2017; 150. (in Russ.)]
 28. Калинина Е.П., Гельцер Б.И., Курпатов И.В., Горборукова Т.В., Гвозденко Т.А. Оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (3): 487–494. [Kalinina E.P., Geltser B.I., Kurbatov I.V., Gorborkova T.V., Gvozdenko T.A. Assessment of the role of cytokine-mediated mechanisms in the development of respiratory muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical immunology*. 2019; 21 (3): 487–494. (in Russ.)]
 29. Remels A., Gosker H.D., Schols A.M. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114(9): 1253–1262.
 30. Haizlip K.M., Harrison B.C., Leinwand L.A. Sex-based differences in skeletal muscle kinetics and fiber-type composition. *Physiol.* 2015; 30(1): 30–39.
 31. Doyle A., Zhang G., Abdel Fattah E.A., Eissa N.T., Li Y.-P. Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin–proteasome and autophagy–lysosome pathways. *FASEB J.* 2011; 25(1): 99–110.
 32. Langen R.C., Haegens A., Vernooy J.H., Wouters E.F.M., Wintner M.P.J., Carlsen H., Steele Ch., Shoelson S.E., Schols A.M.W.J. NF- κ B activation is required for the transition of pulmonary inflammation to muscle atrophy. *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47(3): 288–297.
 33. Ghelardini C., Mannelli L.D., Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin. Cases Mineral and Bone Metab.* 2015; 12(3): 219–221.
 34. Hussain S.N., Sandri M. Role of autophagy in COPD skeletal muscle dysfunction. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114(9): 1273–1281.
 35. Jiang X.L., He Z.J., Xi H.H., Zhi Z. The relationship between nutritional status and oxidative stress markers, pulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. J. Tuberculosis Respir. Diseases*. 2017; 40(1): 40–45.
 36. Vernooy J.H., Ubags N.D., Brusselle G.G., Tavernier J., Su-ratt B.T., Joos G.F., Wouters E.F.M., Bracke K.R.. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: involvement in respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26(4): 464–472.
 37. Liang R., Zhang W., Song Y.M. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. *Mol Med Rep.* 2013; 7(5): 1470–1476.
 38. Miki K., Maekura R., Nagaya M., Miki M., Kitada S., Yoshimura K., Mori M., Kangawa K.. Effects of ghrelin treatment on exertional dyspnea in COPD: an exploratory analysis. *J. Physiol Sci.* 2015; 65(3): 277–284.
 39. Chikani V., Ho K.K.Y. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52(1): 107–123.
 40. Lütkecosmann S., Warsinke A., Tschöpe W., Eichler R., Hanack K. 3 et al. A novel monoclonal antibody suitable for the detection of leukotriene B₄. *BBRC.* 2017; 482(4): 1054–1059.
 41. Cojocar C., Turkanu A., Mihaescu T., Cojocaru E. A biological perspective for the management of chronic obstructive pulmonary disease by testosterone. *Arch. Biol. Sci.* 2015; 67(1): 257–259.
 42. Terzano C., Romani S., Paone G., Conti V., Oriolo F. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung.* 2014; 192(1): 103–109.
 43. Takeuchi S., Kitamura T., Ohbuchi T., Koizumi H., Takahashi R., Hohchi N., Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep and Breathing*. 2015; 19(1): 85–89.
 44. Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Рассохина Н.Ю., Крамар А.В. Роль гипоксемии в развитии дисфункции мускулатуры верхних конечностей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; 1(47): 90–92 [Sukhanova G.I., Kinyaikin M.F., Rassokhina N.Yu.,

- Kramar A.V. Role of hypoxemia in formation of upper limb muscle dysfunction in case of chronic obstructive lung disease. *Pacific Med. J.* 2012; 1(47): 90–92. (in Russ.)]
45. Курпатов И.Г., Гельцер Б.И., Киняйкин М.Ф. Результаты оценки силы дыхательных мышц у больных с различными вариантами коморбидности хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2020; 92(3): 7–12. [Kurpatov I.G., Geltser B.I., Kinyakin M.F. Results of assessment of respiratory muscle strength in patients with various comorbidity variants of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92(3): 7–12 (in Russ.)]
46. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Оценка силы дыхательных мышц на различных стадиях ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (2–3): 83–88. [Geltser B.I., Kurpatov I.G., Day A.A., Kozhanov A.G. Assessment of the strength of the respiratory muscles at various stages of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019; 119 (2–3): 83–88 (in Russ.)]
47. Dimitriadis Z., Kapreli E., Konstantinidou I., Oldham J., Strimpakos N. Test/retest reliability of maximum mouth pressure measurements with the MicroRPM in healthy volunteers. *Resp. Care.* 2011; 56(6): 776–782.
48. Александров А.Л., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е., Суркова Е.Г. Дискриминантные функции для оценки функционального состояния диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью ультразвукового исследования. *Наука и образование в современной конкурентной среде.* 2015; 1 (2): 13–16. [Aleksandrov A.L., Gichkin A.Yu., Perlej V.E., Surkova E.G. Discriminant functions to assess the functional state of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease using ultrasound. *Science and education in a modern competitive environment.* 2015; 1 (2): 13–16. (in Russ.)]
49. Barreiro E., Bustamante V., Cejudo P., Gáldiz J.B., Gea J., Lucas P., Martínez-Llorens J., Ortega F., Puente-Maestu L., Roca J., Moro J.M. R.-G. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51(8): 384–395.
50. Фисенко А.Ю., Черников А.В., Кузьменко Д.И., Санжаровская М.С., Черногорюк Г.Э. Коррекция дисфункции скелетных мышц стимулятором быстрого метаболического кластера митохондрий при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования.* 2012; 4: 46. [Fisenko A.Yu., Chernikov A.V., Kuz'menko D.I., Sanzharovskaya M.S., Chernogoryuk G.E'. Correction of skeletal muscle dysfunction with a fast metabolic mitochondrial cluster stimulator in the treatment of exacerbations of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Modern problems of science and education.* 2012; 4: 46 (in Russ.)]