

Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания

Б.И. Гельцер^{1,2}, И.Г. Курпатов², А.А. Дей¹, А.Г. Кожанов¹

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

В обзоре представлен анализ литературы по проблеме дисфункции респираторных мышц (РМ) у больных с различными формами патологии органов дыхания: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА), внебольничной пневмонией (ВП), идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), саркоидозом, а также интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), ассоциированными с некоторыми системными болезнями соединительной ткани (полимиозитом, дерматомиозитом и системной красной волчанкой – СКВ). Рассмотрены различные клинико-патофизиологические аспекты дисфункции РМ при данных заболеваниях, общие закономерности ее патогенеза и специфические особенности отдельных вариантов, которые необходимо учитывать в клинической практике. Показано, что роль мышечного компонента в развитии дыхательной недостаточности (ДН) зависит от формы легочной патологии, ее стадии, а также особенностей ремоделирования органов дыхания и выраженности системных проявлений: избыточного протеолиза, оксидативного стресса, тканевой гипоксии, хронического системного воспаления и др. Влияние этих факторов модифицирует морфофункциональный статус РМ, ухудшает их сократительную функцию, способствуя развитию ДН. В некоторых случаях слабость РМ может быть первичной и предшествовать клинической манифестации легочной патологии, что встречается при некоторых вариантах миозит-ассоциированных ИЗЛ и СКВ. Важная роль в развитии дисфункции РМ у больных ВП принадлежит синдрому эндогенной интоксикации. Отмечено, что при саркоидозе в ряде случаев нарушения легочной вентиляции в большей мере связаны со слабостью РМ, чем со степенью гранулематозного поражения легких. В большинстве случаев дисфункция РМ является вторичной и вносит существенный вклад в прогрессирование ДН, что особенно заметно при тяжелом течении ХОБЛ, БА и ИЛФ.

Ключевые слова: обзор, дисфункция респираторных мышц, болезни органов дыхания.

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108

Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases

B.I. Geltser^{1,2}, I.G. Kurpatov², A.A. Dej¹, A.G. Kozhanov¹

¹Far Eastern Federal University of the Ministry of Education and Science, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

This review presents an analysis of the literature on the topic of respiratory muscle (RM) dysfunction in various forms of respiratory pathology: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, community-acquired pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), sarcoidosis and interstitial lung diseases (ILD), associated with systemic connective tissue diseases (polymyositis, dermatomyositis and systemic lupus erythematosus – SLE). Various clinical and pathophysiological aspects of RM dysfunction and general patterns of its pathogenesis were examined. It was proved that the role of RM in the development of respiratory failure depends on the form and stage of the pulmonary pathology and the severity of systemic manifestations of these diseases: excessive proteolysis, oxidative stress, hypoxia, chronic systemic inflammation. These factors modify the morphofunctional status of RM, worsens their contractile function, which is contributed to the development of respiratory failure. In some cases, the primary weakness of RM precedes the clinical manifestation of pulmonary pathology, which is distinctive for some variants of myositis-associated ILD and SLE. Endogenous intoxication syndrome plays a significant role in the development of RM dysfunction during community-acquired pneumonia. It is noted that sarcoid pulmonary ventilation disorders associate with the RM weakness, but not with the degree of lung damage. In most cases, secondary RM dysfunction predominates that contributes to respiratory failure progression, which is especially noticeable in case of COPD, asthma and IPF.

Keywords: overview, respiratory muscles dysfunction, respiratory diseases.

For citation: Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dej A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 93–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108

БА – бронхиальная астма

ВП – внебольничная пневмония

ГКС – глюкокортикостероиды

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДМ – дерматомиозит

ДН – дыхательная недостаточность

ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИЛ – интерлейкин

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

ПМ – полимиозит

РМ – респираторные мышцы

СКВ – системная красная волчанка

СТГ – соматотропный гормон

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСВ – хроническое системное воспаление

ЭИ – эндогенная интоксикация

МЕР – максимальное экспираторное давление (maximal expiratory pressure)

МИР – максимальное инспираторное давление (maximal inspiratory pressure)

SNIP – интраназальное давление (sniff nasal inspiratory pressure)

Респираторные мышцы (РМ) выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания и обеспечивают вентиляцию легких в соответствии с теку-

щими запросами организма. РМ относятся к поперечно-полосатой скелетной мускулатуре и составляют 10–15% от общей мышечной массы. Однако роль «респираторной

помпы» не является единственной для этих мышц. РМ также участвуют в реализации локомоторной, попно-тонической и речевой функций, которые являются для них вспомогательными [1]. Кроме того, им отводится важная роль метаболического регулятора, реализующего свои системные эффекты через спектр продуцируемых миокинов, синтез которых значительно усиливается при возрастающих нагрузках на РМ [2]. Вместе с тем основной задачей РМ является создание отрицательного давления в грудной полости на вдохе и положительного – на выдохе, которую выполняют, соответственно, инспираторные и экспираторные мышцы. К первым относят диафрагму и наружные межреберные мышцы. В тех случаях, когда они не способны обеспечить адекватный газообмен, в акт дыхания рекрутируются вспомогательные РМ, усиливающие инспирацию: лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, зубчатые и грудные, а также широчайшая мышца спины. В обычных условиях выдох является пассивным процессом, однако экспираторные РМ способны при необходимости его форсировать. К ним относятся мышцы передней брюшной стенки (наружные и внутренние косые, прямые и поперечные) и внутренние межреберные мышцы [3].

В условиях основного обмена на долю РМ приходится менее 5% от общего потребления кислорода, однако при физических нагрузках или увеличении сопротивления дыханию «кислородная цена» их работы существенно возрастает [4]. Так, при физической нагрузке с максимальной интенсивностью для обеспечения деятельности только инспираторных мышц требуется около 16% доступного кислорода [5].

Анализ последовательности чередования кинетической деятельности РМ в дыхательном цикле позволил распределить их на 5 функциональных групп: агонисты, синергисты, фиксаторы, нейтрализаторы и антагонисты [6]. Данная классификация оказалась полезной для оценки влияния РМ на хроноструктуру дыхательного цикла у здоровых лиц и больных различными формами легочной патологии. Механизмы управления РМ подразделяют на автономный, адаптационный и поведенческий [1]. Автономный или базисный механизм осуществляет автоматическое поддержание легочной вентиляции, обеспечивая адекватный газообмен в условиях эйпноэ. Адаптационная регуляция РМ согласует их деятельность с другими двигательными актами или с увеличенной нагрузкой на дыхательную систему. Основным звеном обратной связи в произвольном управлении РМ являются проприорецепторы, которыми наиболее богата межреберная мускулатура. Стимуляция этих рецепторов служит основой для формирования тех ощущений, которые позволяют человеку осознанно управлять своим дыханием и изменять его стереотипы.

Сила РМ является важнейшим индикатором их функционального состояния. В определенной мере ее уровень зависит от возраста, пола и типа соматической конститу-

ции обследованных. Эти различия заметны в молодом и среднем возрасте, а в старших возрастных группах они нивелируются. Кроме того, в старческом возрасте сила РМ существенно снижается в результате инволютивных процессов в органах дыхания и скелетной мускулатуре [7]. Для оценки силы РМ в клинической практике все большее распространение получает метод измерения максимальных статических давлений на уровнях полости рта и носа, которые обследуемый создает при «закрытых» дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха: максимального инспираторного (maximal inspiratory pressure – MIP), экспираторного (maximal expiratory pressure – MEP) и интраназального (sniff nasal inspiratory pressure – SNIP) давлений [8]. Параметры SNIP-теста тесно коррелируют с уровнем трансдиафрагмального давления и характеризуют функциональную активность диафрагмы [9]. Главными достоинствами этой методики являются относительная простота и хорошая переносимость больными [8]. Кроме того, для оценки функционального состояния РМ в клинической практике используют различные варианты электромиографических, ультразвуковых и рентгенологических исследований. Клиническая оценка функционального статуса РМ обычно связана с выяснением их «вклада» в развитие дыхательной недостаточности (ДН), определением компенсаторных резервов различных мышечных групп и способов коррекции сократительной функции.

РМ обладают большими резервными возможностями, однако при чрезмерных нагрузках развивается их дисфункция. Традиционно выделяют два основных типа дисфункции: утомление и слабость [3]. Утомление РМ развивается в результате транзиторного снижения силы и скорости их сокращений вследствие чрезмерной работы по преодолению избыточного сопротивления дыхательных путей и эластического сопротивления легких [10]. Под слабостью РМ 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 РМ может восстанавливаться после «отдыха» [11]. Дисфункция РМ проявляется дискоординацией сократительной деятельности мышечных групп различной функциональной принадлежности [4]. При этом выделяют фазу ее субкомпенсации, проявляющуюся в биоэлектрической дискоординации, и фазу декомпенсации, которая характеризуется тотальным снижением электромиографической активности РМ [6]. Специфический паттерн дисфункции РМ проявляется усилением активности центрального контура регуляции дыхания, рекрутированием вспомогательной мускулатуры, прежде всего инспираторной, а при нарастающей дыхательной недостаточности – торакоабдоминальным асинхронизмом, альтернирующим дыханием и гиперкапнией [10]. При продолжительных и интенсивных резистивных нагрузках на органы дыхания, например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), РМ претерпевают «классический» цикл морфофункциональных изменений: от гиперфункции и гипертрофии миоцитов до истощения их регенераторного потенциала и замещения мышечных волокон соединительной тканью [12]. Именно поэтому ранняя диагностика дисфункции РМ является актуальной задачей клинической практики.

Сведения об авторах:

Гельцер Борис Израйлевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; советник ректора по науке и инновациям ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9250-557X

Дей Александра Анатольевна – аспирант департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; ORCID: 0000-0003-2626-413X

Кожанов Алексей Геннадьевич – аспирант департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; ORCID: 0000-0003-4667-5444

Контактная информация:

Курпатов Илья Геннадьевич – аспирант каф. нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; тел.: 8(423)245-17-83; e-mail: kurpatov-i@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4031-2979

В соответствии с уровнем повреждения различных контуров регуляции РМ можно выделить 3 основных варианта их дисфункции: центральный, транзиттерный и эффективный [13]. При патологии органов дыхания, особенно в старших возрастных группах или в случаях респираторной и цереброваскулярной коморбидности, нередко имеет место сочетание этих вариантов дисфункции.

Дисфункция РМ – это мультидисциплинарная проблема, требующая профессиональной кооперации клиницистов, физиологов и морфологов. Вместе с тем большинство научных работ в этой области посвящено исследованию дисфункции РМ при ХОБЛ и лишь относительно небольшое их количество – при других формах легочной патологии. Недостаточный объем научной информации по различным клинко-патофизиологическим аспектам дисфункции РМ у больных с заболеваниями органов дыхания является основанием для более глубокого анализа этой проблемы.

Дисфункция РМ и ХОБЛ

Основной причиной развития дисфункции РМ у больных ХОБЛ является взаимодействие локальных и системных факторов заболевания, изменяющих фенотип мышечных волокон и их функционально-метаболический статус [14]. Локальные факторы ХОБЛ ассоциируются прежде всего с морфофункциональными последствиями ремоделирования дыхательных путей и паренхимы легких, приводящими к увеличению работы РМ, их гиперфункции и последующей недостаточности. Хроническое системное воспаление (ХСВ), оксидативный стресс, избыточный протеолиз, дезорганизация внеклеточного матрикса и реализация других системных патологических процессов формируют своеобразный метаболический фон, способствующий развитию коморбидности у больных ХОБЛ, что в полной мере относится и к развитию дисфункции РМ [15]. При ХОБЛ существенно возрастает системная и локальная концентрация медиаторов ХСВ, прежде всего провоспалительных цитокинов, матриксных протеиназ, С-реактивного белка, фибриногена, лейкотриена-В₄ и др. [16]. Усиление синтеза миокинов у больных ХОБЛ связывают с избыточной нагрузкой на РМ, а резистивное дыхание рассматривается как «иммунный вызов» организму [2]. Установлено, в частности, что в диафрагме и межреберных мышцах больных ХОБЛ увеличивается экспрессия ряда интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), γ -интерферона [17]. При этом наблюдалось повреждение миоцитов, а выраженность дисфункции РМ тесно коррелировала с экспрессией ФНО- α [18].

В ряде работ отмечено, что в РМ больных ХОБЛ происходит замещение оксидативных мышечных волокон I типа на гликолитические волокна II типа [19]. В других работах показано, что при ХОБЛ в отдельных группах РМ преобладает аэробный тип миофибрилл с высоким содержанием оксидативных волокон, возрастающей капилляризацией, повышением плотности митохондрий и активацией ферментов аэробного метаболизма, что расценивалось авторами как проявление компенсаторных реакций [15]. Кроме того, в различных группах РМ и даже в пределах одной группы имеются различия в соотношении количества миофибрилл с признаками повреждения и адаптивных изменений, что затрудняло их морфофункциональную оценку [20]. Установлено также, что выраженность и характер морфологических изменений зависит от тяжести ХОБЛ. Так, на ранних стадиях заболевания обнаруживают гипертрофию миоцитов, очаги мышечного отека и вакуолиза-

цию митохондрий. При тяжелых формах заболевания повреждение РМ проявляется «обеднением» микроциркуляторного русла, признаками миолиза и атрофии миофибрилл, а также замещением мышечных волокон соединительной тканью [21].

В развитии дисфункции РМ 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. Главным элементом этого «патологического контура» являются белково-энергетическая недостаточность и дисбаланс между потребностью РМ в энергии и реальным энергообеспечением. Второй «порочный круг» связан с необходимостью преодоления РМ избыточных нагрузок при резистивном дыхании, что приводит к их утомлению и слабости. Результатом этих изменений являются нарастающее тахипноэ и артериальная гипоксемия, которые, в свою очередь, усугубляют дисфункцию РМ и нарушения газообмена [15].

Важным фактором патогенеза дисфункции РМ при ХОБЛ являются эндокринопатии, часто сопутствующие этому заболеванию. Системные эффекты эндокринных расстройств включают нарушения регуляции дыхания и его биомеханики, снижение массы РМ и общей мышечной массы, электролитные расстройства и изменения других функциональных систем [22]. Особая роль в этих процессах принадлежит дисбалансу эндогенных гормонов с анаболическими свойствами. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что при ХОБЛ снижение мышечной массы и функциональной активности РМ тесно связано с дисфункцией в системе соматотропный гормон (СТГ) – инсулиноподобный фактор роста-1, снижением уровня тестостерона и его предшественника – дегидроэпандростерона (ДГЭА), а также увеличением отношения кортизол/ДГЭА [23]. Показано, что у больных ХОБЛ рекомбинантный человеческий СТГ предотвращает развитие стероидной миопатии, а его трехнедельное применение увеличивает массу тела и уровень МР – индикатора силы инспираторных мышц [24].

В большинстве работ указывается, что при ХОБЛ снижается функциональная активность как экспираторных, так и инспираторных мышц. Эти нарушения нарастают при тяжелой форме заболевания и особенно заметны среди пациентов с торакоабдоминальным асинхронизмом [10]. В других исследованиях показано, что при ХОБЛ в первую очередь страдают вспомогательные РМ, а гиподинамия диафрагмы развивается на поздних стадиях заболевания, что связано с особенностями ее метаболизма и значительными функциональными резервами [25]. В ряде исследований у больных ХОБЛ более выраженное снижение показателей силы РМ фиксировалось в экспираторных мышцах [26].

Клиническими «маркерами» нарастающей слабости РМ являются тахипноэ >25 в минуту, торакоабдоминальный асинхронизм, альтернирующее дыхание, симптом Гувера (Hoover) – парадоксальное втяжение нижних латеральных ребер на вдохе, а также симптом Мажанди (Majendie), иллюстрирующий участие в акте дыхания грудиноключично-сосцевидной мышцы. Функциональными индикаторами дисфункции РМ являются МР и SNIP <70 см водн. ст., МЕР <80 см водн. ст. [8].

Таким образом, дисфункция РМ у больных ХОБЛ связана с последствиями ремоделирования органов дыхания, проявляющимися увеличением бронхиального сопротивления и гиперинфляцией легких, а также с воздействием

на мышечную ткань медиаторов системных патологических процессов, изменяющих их метаболизм и структурно-функциональную организацию.

Дисфункция РМ и бронхиальная астма

Бронхообструктивный синдром и гиперинфляция легких у больных бронхиальной астмой (БА) приводят к дисбалансу соотношений «длина–напряжение» и «длина–сила» мышечных волокон, в результате чего РМ подвергаются механической перегрузке [27]. Гиперинфляция легких при БА изначально носит компенсаторный характер, так как увеличение легочных объемов способствует растяжению дыхательных путей и улучшению их проходимости [28]. Однако при тяжелом течении заболевания гиперинфляция легких резко возрастает, что снижает эффективность работы РМ [29]. Кроме того, в этих случаях легочная гиперинфляция уже не способна компенсировать нарушение проходимости бронхов, приводя лишь к существенному возрастанию энергетических затрат на инспирацию воздуха, что способствует развитию утомления РМ [30]. Возрастающий остаточный объем легких и функциональная остаточная емкость приводят к уплощению диафрагмы и ограничению амплитуды ее движений.

В результате хронической перегрузки РМ развивается их дистрофия, и они становятся неспособными к адекватной реализации насосной функции [31]. Так, снижение показателей МІР у больных тяжелой БА может достигать 27% от должных величин, а МЕР – 34% [32]. В то же время при стабильной контролируемой БА у ряда больных не наблюдается достоверного снижения силовых характеристик РМ [27].

В ряде работ отмечено, что у больных с легким и среднетяжелым течением БА развивается гипертрофия мышечной части диафрагмы, что иллюстрирует эффективность реализации компенсаторных механизмов, противостоящих резистивному дыханию. По мере прогрессирования заболевания компенсаторные механизмы истощаются и развивается миодистрофия диафрагмы и респираторная мышечная недостаточность. Выраженность гипотрофии диафрагмы и степень ограничения ее подвижности зависят от давности заболевания, а также условий кровоснабжения. При интенсивной физической нагрузке РМ могут потреблять до 10 л крови в 1 мин. Однако при длительном резистивном дыхании кровоснабжение РМ может нарушаться в результате их продолжительного спастического состояния [33]. Кроме того, при кардиореспираторной коморбидности, нередко сопутствующей БА, развивается гиподинамия миокарда, ухудшающая кровоснабжение РМ [34].

У пациентов с тяжелой неконтролируемой БА длительная комбинированная терапия ингаляционными и системными глюкокортикостероидами (ГКС) нередко связана с нарушением белкового и минерального обмена, что приводит к гипотрофии скелетных мышц, в том числе дыхательных. ГКС снижают скорость синтеза и усиливают процессы распада мышечных белков, подавляют транспорт аминокислот в мышцы, блокируют стимулирующие эффекты инсулина и инсулиноподобного фактора роста на миогенез [35]. Они тормозят синтез миогенина и увеличивают продукцию миостатина, что рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма стероидной миопатии [36]. Так, показано, что у больных БА, принимающих ГКС перорально, сила инспираторных РМ существенно ниже, чем у использующих высокие дозы ингаляционных ГКС, при равной степени легочной гиперинфляции [37]. Снижение дозы ГКС в течение 3 мес приводит

к увеличению силовых характеристик РМ: МІР – до 74% и МЕР – до 92% от должных величин. У больных с астматическим статусом описаны тяжелые формы острой стероидной миопатии, которые сопровождались явлениями рабдомиолиза с развитием острой почечной недостаточности [38]. В экспериментах на животных продемонстрирована способность ГКС индуцировать атрофические изменения в диафрагме [39]. Атрофия диафрагмы провоцирует случаи ее разрыва в период обострения заболевания с инкорпорацией органов брюшной полости в грудную клетку [40].

Сочетание БА и ХОБЛ проявляется признаками «нейтрофильного» воспаления и фиксированной обструкции дыхательных путей. В этих случаях одним из ведущих патогенетических механизмов, объединяющих данные заболевания, является ХСВ [41]. Системные проявления при синдроме перекреста БА и ХОБЛ могут усиливать дисфункцию РМ и увеличивать вклад этого фактора в развитие ДН.

Дисфункция РМ и внебольничная пневмония

Острые инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания, в том числе внебольничная пневмония (ВП), являются одной из самых частых причин обращения к терапевту. Нарушения легочной вентиляции регистрируются у большинства больных ВП, а их выраженность зависит от объема поражения легочной ткани и степени вовлечения в воспалительный процесс дыхательных путей. Ухудшение бронхиальной проходимости при ВП обычно связывают с обтурационным и бронхоспастическим компонентом [42]. Отмечено, что у больных ВП бронхиальное сопротивление не увеличивается, а снижение пиковой скорости выдоха в разгар заболевания обусловлено внелегочными причинами, в частности дисфункцией РМ. Предполагают, что одной из причин ее развития является эндогенная интоксикация (ЭИ) [43]. К основным патофизиологическим механизмам ЭИ относят стремительное накопление в организме бактериальных токсинов, продуктов клеточного распада, провоспалительных цитокинов, метаболитов оксидативного стресса и избыточного протеолиза, а также несоответствие между чрезмерным поступлением токсических субстанций в ткани и способностью биологических систем их нейтрализовать [44]. Воздействие на РМ продуктов ЭИ может способствовать развитию дисфункции РМ за счет формирования очагов локального воспаления и повреждения миофибрилл [12]. Гипервентиляционный синдром, связанный с ЭИ, также является фактором, ухудшающим сократительную функцию РМ. Кроме того, выраженность дисфункции РМ зависит от объема поражения легочной ткани, локализации очагов воспаления и вовлечения в патологический процесс плевры. Так, нижнедолевая, особенно двусторонняя ВП может существенно ограничивать экскурсию диафрагмы за счет воспаления диафрагмальной плевры и связанного с ним болевого синдрома. Трансформация «сухого» плеврита в экссудативный проявляется исчезновением плевральных болей и клинико-рентгенологическими признаками накопления экссудата в плевральной полости. Избыточное давление воспалительной жидкости на диафрагму неизбежно ухудшает ее сократительную функцию.

В ряде работ показано, что при ВП нарушается функциональное состояние скелетной мускулатуры, в том числе РМ, которое проявляется десинхронизацией показателей растяжимости, силы и выносливости мышц, относящихся к различным функциональным группам [45].

Миофасциальные изменения тесно коррелировали с параметрами вентиляционной функции легких, что подчеркивало их однонаправленную реакцию на воспалительный процесс и единство респираторно-мышечного взаимодействия. При этом восстановление мышечного баланса с помощью физиотерапевтических воздействий ускорило темпы и качество разрешения от ВП [46].

Слабость РМ является одной из важнейших причин развития ВП у лиц старческого возраста, что связывают прежде всего с неэффективностью диспергационного транспорта и других механизмов местной защиты легких [47]. Особое значение дисфункция РМ приобретает при тяжелой ВП в связи с нарастающей артериальной гипоксией и резким увеличением работы дыхания, что в ряде случаев требует респираторной поддержки. Роль этого фактора существенно возрастает при наличии у больных ВП сопутствующей патологии [48]. В РМ умерших от тяжелой гриппозной пневмонии выявлены вакуольная дистрофия миоцитов, миоцитоллиз и геморрагии. У некоторых больных этой группы рабдомиолиз являлся ведущим механизмом повреждения РМ [12].

Дисфункция РМ и интерстициальные заболевания легких

В общей структуре болезней органов дыхания интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) занимают около 20%. К ним относятся более 200 различных вариантов патологии легких известной и неизвестной этиологии. К наиболее часто встречающимся заболеваниям этой группы относят идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), саркоидоз и ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани: идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ), системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом, склеродермией и др. [49]. Рассматривая проблему дисфункции РМ при ИЗЛ, в первую очередь необходимо обратить внимание на миозит-ассоциированные поражения легких, которые встречаются почти у 70% больных с полимиозитом (ПМ) и дерматомиозитом (ДМ) [50]. Миозит-ассоциированные ИЗЛ могут предшествовать развернутой клинической картине ПМ и ДМ, что в большей степени характерно для антисинтетазного синдрома [51]. В ряде случаев развитие ДН у больных ПМ и ДМ может быть обусловлено первичной слабостью РМ, причиной которой является аутоиммунное воспаление диафрагмы и межреберных мышц [52]. Этот вариант респираторной патологии часто осложняется аспирационной пневмонией и дистелектазами [53]. Другая форма поражения легких при ИВМ связана с преобладанием паренхиматозного компонента, а дисфункция РМ является вторичной по отношению к ИЗЛ [54]. Так, показано, в частности, что у больных с «классическим» миозит-ассоциированным ИЗЛ показатели МР, МЕР и SNIP на 30% ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствовало о нарастающей слабости РМ [55]. Гистологическая картина повреждения РМ при ПМ проявляется инфильтрацией миофибрилл CD8⁺ Т-клетками и мионекрозом, а при ДМ – комплементзависимой микроангиопатией, разрушением капилляров РМ и инфильтрацией мышечной ткани плазмой и воспалительными клетками [12]. При хроническом течении миозита возможно замещение миофибрилл соединительной тканью [56].

Одним из вариантов поражения органов дыхания при СКВ, инициированным дисфункцией РМ, является синдром «усадки легкого» или «сморщенного легкого». Развитие этого синдрома связано с первичной слабостью диафрагмы, которая в этих случаях не сочетается с генерализованной

мышечной слабостью, повреждением диафрагмального нерва или ИЗЛ [57]. Характерной жалобой этих больных является одышка, усиливающаяся в положении сидя, а также высокое стояние купола диафрагмы, наличие дисковидных ателектазов и снижение легочных объемов [58]. В доступной литературе отсутствует информация о причинах первичной дисфункции диафрагмы при СКВ. Вместе с тем можно предположить, что основная роль в ее формировании принадлежит аутоиммунным механизмам. Дисфункция диафрагмы при СКВ может усугубляться в связи с развитием экссудативного плеврита, который встречается у 47–83% пациентов. В этих случаях диафрагма испытывает дополнительную нагрузку за счет плеврального выпота, что приводит к ее уплощению и ограничению экскурсий.

ИЛФ – наиболее частое заболевание из группы ИЗЛ, которое является особой формой хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии [59]. Предложено выделять 3 фенотипа данного заболевания: комбинация легочного фиброза и эмфиземы, ИЛФ с высокой легочной гипертензией и быстро прогрессирующий ИЛФ [60]. Дисфункция РМ у больных ИЛФ имеет ряд особенностей, связанных с морфофункциональными изменениями легких. Так, оценка функциональной активности РМ выявила ее существенную вариабельность среди разных больных, которая составляла по показателю МР 35–70% от должных величин, а по показателю МЕР – 57–68% [59]. В других исследованиях показатели МР и МЕР не отличались от контрольных групп, несмотря на клинические проявления ДН [54]. Впечатляющий разрыв между данными клинического обследования и функциональными параметрами РМ может объясняться особенностями их биомеханики при ИЛФ. Так, снижение легочных объемов в результате прогрессирующего фиброза приводит к увеличению соотношения «длина – напряжение» РМ, благодаря чему они способны развивать большее усилие даже в условиях ДН. Это в полной мере относится и к главной инспираторной мышце – диафрагме, радиус кривизны которой увеличивается при сокращении легочных объемов, особенно в нижних отделах легких. В этих случаях слабость диафрагмы развивается на поздних стадиях ИЛФ, что связано прежде всего с системными проявлениями данного заболевания. При комбинации ИЛФ с эмфиземой легких регистрируется наиболее выраженное снижение силы РМ [59]. Кроме того, необходимо отметить, что ИЛФ – болезнь людей преимущественно пожилого возраста, длительно и интенсивно курящих, что ассоциируется с исходно более низким функциональным статусом РМ. Тканевая гипоксия, неизбежно развивающаяся при ИЛФ, снижение нутритивного статуса, общей мышечной массы и гиподинамия способствуют развитию белково-энергетической недостаточности и слабости РМ. ХСВ и оксидативный стресс также являются причинами формирования у данной группы больных дисфункции РМ. Возникающий при этом дисбаланс между процессами синтеза и деградации мышечных белков приводит к гипотрофии РМ с уменьшением количества миофибрилл и их диаметра [54].

Клинически выраженные признаки поражения скелетных мышц при саркоидозе имеют место только у 1,4% больных, однако при аспирационной биопсии в мышечной ткани обнаруживают специфические гранулемы в 50–80% случаев. Саркоидоз скелетной мускулатуры проявляется в виде гранулематозного миозита или нейромиопатии, связанной с поражением периферической нервной системы. Дисфункция РМ выявляется у 33% больных, что иллюстрируется значительным снижением показателей МР и МЕР (на 37–69% от должных величин) и наличием их тесной отрицательной корреляции с вербальной шкалой

слабости и одышкой [61]. При этом последние показатели не имели достоверных взаимосвязей с выраженностью рентгенологических изменений в легких и параметрами спирограммы. В ряде работ показано, что нарушения легочной вентиляции при саркоидозе в большей мере связаны со слабостью РМ, чем со степенью паренхиматозного поражения [59]. Это подтверждает известные данные о нередкой диссоциации между распространенностью гранулематозного процесса в легких и относительно «скромными» изменениями легочной вентиляции [62]. Вероятность развития слабости РМ у больных с саркоидозом существенно возрастает при наличии коморбидности с другими заболеваниями органов дыхания, например, ХОБЛ. Так, у 65% больных саркоидозом с клинически выраженным поражением РМ диагностировали его сочетание с другими заболеваниями легких [63].

В системном кровотоке больных саркоидозом обнаруживают высокие концентрации провоспалительных цито-

кинов: ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-12 и др., что свидетельствует о важной роли цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе его легочных и внелегочных форм [64]. Эти же факторы участвуют в повреждении миоцитов РМ и развитии их дисфункции, что подчеркивает значение системных проявлений легочных заболеваний в формировании респираторной мышечной недостаточности.

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить данные фундаментальных и клинических исследований по проблеме дисфункции РМ, определить патофизиологические закономерности и клинические особенности ее различных вариантов при наиболее часто встречающихся заболеваниях легких. Дальнейшие исследования в этой области должны обеспечить разработку современных средств фармакологической коррекции респираторной мышечной дисфункции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Александрова Н.П., Бреслав И.С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления. *Физиология человека*. 2009;35(2):103-11. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_13066881_12873971.pdf [Aleksandrova NP, Breslav IS. Human respiratory muscle: 3 levels of control. *Human physiology*. 2009;35(2):103-11 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_13066881_12873971.pdf
- Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. *Физиология человека*. 2012;38(2):119-29 [Aleksandrova NP. Cytokines and Resistive Breathing. *Human physiology*. 2012;38(2):119-29 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.1134/s0362119712020028>
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Терапевтический архив*. 1988;60(7):126-31 [Chuchalin AG, Aisanov ZR. Respiratory muscles disturbances associated with chronic obstructive pulmonary diseases. *Therapeutic Archive*. 1988;60(7):126-31 (In Russ.)].
- Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology eBook. Elsevier Health Sciences. 2016.
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1):51-69. Available at: <http://svmi.web.ve/wh/ intertips/2.EPOC-FISIOPATOLOGIA.pdf>
- Елисеев В.А. Комплексное лечение больных рецидивирующим бронхитом в фазе ремиссии: автореф. дис.... д.м.н. Барнаул, 2015. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kompleksnoe-lechenie-bolnyh-retsiviruyuschim-bronhitom-v-faze-remissii> [Eliseev VA. Combination therapy of patient with recurrent bronchitis in phase of remission. [dissertation]. Barnaul, 2015 (In Russ.)]. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/kompleksnoe-lechenie-bolnyh-retsiviruyuschim-bronhitom-v-faze-remissii>
- Пономарева И.Б. Клиническая оценка силы и выносливости дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких старческого возраста: дис. ... к.м.н. Рязань, 2010. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskaya-otsenka-sily-i-vynoslivosti-dyhatelnoy-muskulatury-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-star> [Ponomareva IB. Clinical evaluation of strength and endurance of respiratory muscles in the group of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [dissertation]. Ryazan, 2010 (In Russ.)]. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskaya-otsenka-sily-i-vynoslivosti-dyhatelnoy-muskulatury-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-star>
- Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2008;4:2-17. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_11699679_50507638.pdf [Avdeev SN. Assessment of the strength of the respiratory muscles in clinical practice. *Practical pulmonology*. 2008;4:2-17 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_11699679_50507638.pdf
- Kaminska M, Noel F, Petrof BJ. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177723. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177723>
- Fernandes M, Cukier A, Ambrosino N, Leite JJ, Zanetti Feltrim MI. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2016;67(4):209-16. <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2007.477>
- Sharp JT, Hyatt RE. Mechanical and Electrical Properties of Respiratory Muscles. *Comprehensive Physiology*. 2011;3:1553-67. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.cp030323>
- Платонова И.С. Морфологические изменения дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью дыхательной недостаточности: дис. ... к.м.н. СПб., 2003. Доступно по: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123714> [Platonova IS. Morphological changes of respiratory muscles in the group of chronic obstructive pulmonary disease patients with varying degrees of respiratory insufficiency [dissertation]. Saint Petersburg, 2003 (In Russ.)]. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123714>
- Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей. *Физиология человека*. 2014;40(6):114-22 [Segizbaeva MO, Aleksandrova NP. Inspiratory muscle resistance to fatigue during exercise and simulated airway obstruction. *Human Physiology*. 2014;40(6):114-22 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.7868/s0131164614050130>
- Mathur S, Brooks D, Carvalho CRF. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Frontiers in Physiology*. 2014;104(5):1-8. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00104>
- Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Applied Physiology*. 2013;114(9):1222-34. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00981.2012>
- Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*. 2013;280(17):4294-314. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12253>
- 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):90-2. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670355> [Sukhanova GI, Kinyaikin MF, Rassokhina NYu, Kramar AV. Role of hypoxemia in formation of upper limb muscle dysfunction in case of chronic obstructive lung disease. *Pacific medical journal*. 2012;1(47):90-2 (In Russ.)]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670355>
- Remels AHV, Gosker HR, Langen RCJ, Schols AMWJ. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Applied Physiology*. 2012;114(9):1253-62. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00790.2012>

19. Ciciliot S, et al. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *The International J Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45(10):2191-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.016>
20. Clanton TL, Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Applied Physiology*. 2009;107(1):324-35. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00173.2009>
21. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2016;13(3):297-311. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316642366>
22. Cojocaru C, et al. A biological perspective for the management of chronic obstructive pulmonary disease by testosterone. *Archives of Biological Sciences*. 2015;67(1):257-9. <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0354-4664/2015/0354-46641400035C.pdf>
23. Гончаров Н.П., Кация Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015;16(1):13-22 [Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):13-22 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22
24. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurological Sciences*. 2014;338(1-2):96-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.023>
25. Mantilla CB, Sieck GC. Impact of diaphragm muscle fiber atrophy on neuromotor control. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013;189(2):411-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.025>
26. Laveneziana P, Webb KA, Wadell K, Neder JA, O'Donnell DE. Does expiratory muscle activity influence dynamic hyperinflation and exertional dyspnea in COPD? *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2014;199:24-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2014.04.005>
27. Weatherald J, Loughheed MD, Taillé C, Garcia G. Mechanisms, measurement and management of exertional dyspnoea in asthma. *European Respiratory Review*. 2017;26(144):170015. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0015-2017>
28. Мухарьямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А. Тренировка дыхательных мышц по методу нормокапнической гипервентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;10(3):109-12. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_26508445_19489_114.pdf [Moukharliamov FYu, Sytcheva MG, Rassulova MA. Training of respiratory muscles on the normocapnic hyperventilation method at patients with the chronic obstructive lung disease and bronchial asthma. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2015;10(3):109-12 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_26508445_19489_114.pdf
29. Баркова А.В. и др. Параметры активности местного и системного воспаления у больных бронхиальной астмой женщин вне обострения заболевания. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2016;23(3):47-51. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_28361330_96401650.pdf [Barkova AV, et al. Parameters of activity of local and systemic inflammation in patients with bronchial asthma women without exacerbation of the disease. *Uchenye zapiski Saint Petersburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika IP. Pavlova*. 2016;23(3):47-51 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_28361330_96401650.pdf
30. Pereira LFF, Mancuzo EV, Rezende CF, Corrêa RA. Six-minute walk test and respiratory muscle strength in patients with uncontrolled severe asthma: a pilot study. *J Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41(3):211-8. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-3713201500004483>
31. Ramos E, de Oliveira LV, Silva A, Costa I, Corrêa JC, Costa D, et al. Peripheral muscle strength and functional capacity in patients with moderate to severe asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015;10(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-10-3>
32. Aguiar KA, et al. A single session of stretch of the respiratory muscles does not influence the pulmonary volume of asthmatics during exercise. *J Respiratory and Cardiovascular Physical Therapy*. 2016;3(1):3-13. Available at: https://www.researchgate.net/profile/antonio_Sarmiento3/publication/301541319_A_Single_Session_of_Stretch_of_the_Respiratory_Muscles_Does_Not_Influence_the_Pulmonary_Volume_of_Asthmatics_During_Exercise/links/5717a17708aed8a339e5aaff.pdf
33. Gimeno-Santos E, Fregonezi GA, Torres-Castro R, Rabinovich R, Vilaró J. Inspiratory muscle training and exercise versus exercise alone for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;7:1-10. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd0111794>
34. Kuznetsov NA, Luberto CM, Avallone K, Kraemer K, McLeish AC, Riley MA. Characteristics of postural control among young adults with asthma. *J Asthma*. 2014;52(2):191-7. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2014.954290>
35. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Glucocorticoid Signaling*. 2015:145-76. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_7
36. Полунина А.Г., Исаев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):60-4. Доступно по: https://www.researchgate.net/profile/Anna_Polunina/publication/233949279_Steroidnaa_miopatia/links/0f317532ddb5734259000000/Steroidnaa-miopatya.pdf [Polunina AG, Isaev FV, Demianova MA. Steroid-induced myopathy. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2012;112(10):60-4 (In Russ.)]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Anna_Polunina/publication/233949279_Steroidnaa_miopatia/links/0f317532ddb5734259000000/Steroidnaa-miopatya.pdf
37. Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, Robbins J, et al. Effects of Inhaled Fluticasone on Upper Airway during Sleep and Wakefulness in Asthma: A Pilot Study. *J Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(2):183-93. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsn.3450>
38. Qiao H, Cheng H, Liu L, Yin J. Potential factors involved in the causation of rhabdomyolysis following status asthmaticus. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2016;12(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-016-0149-6>
39. He Y, Shi J, Yi W, Ren X, et al. Discovery of a highly potent glucocorticoid for asthma treatment. *Cell Discovery*. 2016;2:150-63. <http://dx.doi.org/10.1038/celldisc.2015.51>
40. Verschakelen J, Vock P. Diseases of the Chest Wall, Pleura, and Diaphragm. *Diseases of the Heart, Chest & Breast*. 2015:99-103. http://dx.doi.org/10.1007/978-88-470-0633-1_17
41. Tochino Y, et al. Asthma-COPD overlap syndrome—Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. *J General and Family Medicine*. 2017;18(5):5-11. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgf2.2/epdf>
42. José A, Dal Corso S. Inpatient rehabilitation improves functional capacity, peripheral muscle strength and quality of life in patients with community-acquired pneumonia: a randomised trial. *J Physiotherapy*. 2016;62(2):96-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2016.02.014>
43. Агеева Т.С. и др. Клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительные процессы в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничных пневмониях. *Терапевтический архив*. 2011;83(3):31-7. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16373885> [Ageeva TS, et al. Clinico-scintigraphic characteristics and oxidation in community-acquired pneumonia: correlations with severity of pulmonary tissue infiltrative lesion. *Therapeutic Archive*. 2011;83(3):31-7 (In Russ.)]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16373885>
44. Гельцер Б.И., Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации. *Цитокины и воспаление*. 2015;14(3):35-41. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26511105> [Geltser BI, Kim AP, Kotelnikov VN, Makarov AB. Features of immune response in patients with community-acquired pneumonia with endogenous intoxication of different degrees of severity. *Cytokines and Inflammation*. 2015;14(3):35-41 (In Russ.)]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26511105>
45. Сомов Д.А., Макарова М.Р., Макарова И.Н. Значение мышечного дисбаланса в двигательной терапии больных пневмонией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(3):7-10. Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kulturny/2015/3/downloads/ru/030042-8787201532> [Somov DA, Makarova MR, Makarova IN. The importance of muscular disbalance for the development of the system of therapeutic physical exercises to treat the patients presenting with pneumonia. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2015;92(3):7-10 (In Russ.)]. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kulturny/2015/3/downloads/ru/030042-8787201532>

46. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *New England J Medicine*. 2014;371(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMra1312885
47. Faverio P, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25(4):312-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.12.001>
48. Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Critical Care*. 2015;30(1):49-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.021>
49. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):299-309. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0841oc>
50. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic Factors for Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98824. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098824>
51. Антелава О.А., Бондаренко И.Б., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Респираторные нарушения при полимиозите/ дерматомиозите. *Современная ревматология*. 2014;8(1):31-8 [Antelava OA, Bondarenko IB, Chichasova NV, Nasonov EL. Respiratory disorders in patients with polymyositis/ dermatomyositis. *Modern Rheumatology J*. 2014;8(1):31-8 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-31-38>
52. Rygiel KA, Miller J, Grady JP, Rocha MC, et al. Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2015;41(3):288-303. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12149>
53. Carstens PO, Schmidt J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;175(3):349-58. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12194>
54. Waltersbacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz H-J. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *European Respiratory J*. 2012;42(1):211-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00109512>
55. Elia D, Kelly JL, Martolini D, Renzoni EA, Boutou AK, Chetta A, et al. Respiratory Muscle Fatigue following Exercise in Patients with Interstitial Lung Disease. *Respiration*. 2013;85(3):220-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000338787>
56. Güttches AK, Balakrishnan-Renuka A, Kley RA, Tegenthoff M, et al. ATOH8: a novel marker in human muscle fiber regeneration. *Histochemistry and Cell Biology*. 2014;143(5):443-52. <http://dx.doi.org/10.1007/s00418-014-1299-6>
57. Andrews JS, Trupin L, Schmajuk G, Barton J, et al. Muscle Strength, Muscle Mass, and Physical Disability in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2014;67(1):120-7. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22399>
58. Mittoo S, Swigris JJ. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease*. 2014;35(2):61-72. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-0770-0_6
59. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2016;13(2):162-72. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972315626014>
60. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):112-22 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):112-22 (In Russ.)]. http://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_19.3.17-23
61. Marcellis RGJ, Lenssen AF, Elfferich MDP, De Vries J, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *European Respiratory J*. 2011;38(3):628-34. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00117710>
62. Kesici B, Toros AB, Bayraktar L, Dervisoglu A. Sarcoidosis Incidentally Diagnosed: A Case Report. *Case Reports in Pulmonology*. 2014;2014:1-3. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/702868>
63. Nowinski A, et al. Comorbidities associated with sarcoidosis—Results from long-term observational study. *European Respiratory J*. 2014;44(58):461. Available at: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P461.short
64. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36(4):561-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.001>

Поступила 28.12.2017