

*С. С. Лемешевская¹, М. К. Недзьведзь², А. Э. Макаревич¹,
А. И. Лемешевский³, А. Ю. Почтавец¹*

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

1-я кафедра внутренних болезней¹

кафедра патологической анатомии²

кафедра общей хирургии³

В статье освещены результаты одномоментного рандомизированного клинического исследования по оценке состояния вспомогательной дыхательной мускулатуры у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 40 до 70 лет с учетом степени тяжести ХОБЛ. Результаты ультразвукового исследования сопоставлены с морфологическим исследованием внутренней косой мышцы живота.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная мускулатура, морфологическое исследование.*

S. S. Lemiasheuskaya, M. K. Nedzved, A. E. Makarevich, A. I. Lemiasheuski, A. Y. Pochtavcev
**THE MORPHOLOGICAL PICTURE OF THE ACCESSORY RESPIRATORY
MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

This article presents the results of the cross-sectional randomized clinical study to assess the condition of the accessory respiratory muscles in men with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (aged 40-70), taking into account the severity of COPD. The results of ultrasonic estimation were compared with the morphological study of the internal oblique abdominal muscle.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, accessory respiratory muscles, morphological study.

В последнее десятилетие среди системных проявлений ХОБЛ все больше внимания уделяется дисфункции скелетных мышц, которая характеризуется прогрессированием их атрофии с потерей мышечной силы и массы [1,9,13,18].

В ряде работ описывается снижение на 15-30% силы скелетной мускулатуры у 20-50% пациентов с ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания и группы мышц [1]. Нарастание утомления, слабости, атрофии дыхательной мускулатуры ассоциируются с возникновением одышки, снижением толерантности к физической нагрузке, дальнейшим нарастанием гипоксии, синдромом апное во время сна [4,10]. Выполнены лишь единичные работы по комплексной оценке мышечной функции диафрагмы, наружных межреберных мышц, периферической скелетной мускулатуры с учетом их силы, выносливости, структуры при ХОБЛ. При этом отмечено, что морфологические изменения, происходящие при повреждении миофибрилл, различны [17]. Одной из наиболее часто встречающихся форм мышечной дистрофии является формирование контрактур (групп «пересокращенных» миофибрилл), когда миофиламенты становятся разрегулированными, смещенными, миофибриллы теряют поперечную ис-

черченность [6,12]. Описано уменьшение количества капилляров в единице площади мышечной ткани у пациентов с ХОБЛ [15]. Установлено, что при ХОБЛ происходит смена мышечных волокон оксидативного типа I на гликолитический тип II, сочетающаяся со снижением уровня оксидативных ферментов, участвующих в окислении углеводов и жирных кислот. Уменьшается площадь поперечного сечения мышечных волокон [16]. Но также уменьшается эффективность механической работы мышц и увеличивается продукция молочной кислоты, что приводит к формированию метаболического ацидоза [8].

К факторам, способствующим патологическим изменениям мускулатуры при ХОБЛ, относят: малоподвижный образ жизни, гиперкапнию, гипоксию, оксидативный стресс, нарушение статуса питания, повышение уровня воспалительных медиаторов (ФНО, ИЛ-1 и др.), прием глюкокортикостероидов, электролитные нарушения и снижение уровня анаболических гормонов [1,7,11].

Материалы и методы. Приведен анализ результатов обследования 25 мужчин с ХОБЛ (таблица 1). В ходе исследования пациентам выполнялись: оценка антропометрических данных, определение функции

Таблица 1. - Клиническая характеристика пациентов

Параметры Me(25;75)	ХОБЛ I (n=12)	ХОБЛ II (n=13)	Контроль (n=12)	Достоверность различий Н-критерий/ χ^2 (p)
Возраст, годы	56(51;60)	57 (56;59)	55 (48;60)	H=2,1 (0,36)
ИМТ, кг/м ²	23,8(21,8;25,5)	24 (24;26)	24 (23;28)	H=1,5 (0,48)
ОФВ ₁ , %	79 (75;87)	54 (49;64)	106 (95;114)	H=22,9 (<0,001)
Курящие, n (%)	8(67%)	10(77%)	7(58%)	$\chi^2_1=0,03$ (0,89) $\chi^2_2=1,18$ (0,28) $\chi^2_3=0,99$ (0,32)
индекс «пачко/лет»	14 (5;20)	29 (22;40)	14 (4;20)	H=6,1 (0,04)

Примечание: Н-критерий, метод Краскела-Уоллиса; тест χ^2 , р. χ^2_1 – сравнение 1 и 2 групп, χ^2_2 – сравнение 1 и контрольной групп, χ^2_3 – сравнение 2 и контрольной групп.

внешнего дыхания, показателя интенсивности курения «пачко/года», ультразвуковая денситометрия дыхательных мышц, биопсия внутренней косой мышцы живота в ходе планового оперативного лечения паховой грыжи. Группы пациентов сформированы согласно стадиям ХОБЛ(GOLD)[14]: 1-я группа с I стадией ХОБЛ, 2-я группа со II стадией ХОБЛ. Контрольную группу составили мужчины, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела (ИМТ). Исследование было одобрено этическим комитетом УО «Белорусского государственного медицинского университета», все пациенты дали свое письменное информированное согласие на исследование дыхательной мускулатуры.

Биопсийный материал фиксировался в 10% раство-

ре нейтрального формалина, далее проводился через спирты, заливался в парафин. Микротомным ножом выполнялись срезы толщиной 4-5 мкм. Окраска использовалась гематоксилин-эозином и по способу Ван-Гизона [3]. Микроскопическое исследование проводилось с использованием микроскопа LeicaDMLB с системой видеозахвата на кафедре патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета. Качественные признаки, полученные при микроскопическом описании, оценивались в баллах: «0» баллов – отсутствие признака, «1» балл – наличие признака; для склеротических изменений: «0» баллов – отсутствие, «1» балл - незначительные склеротические изменения, «2» балла – выраженные склеротические изменения [2,5]. Статистический анализ

Таблица 2 – Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия атрофии миофибрилл

Атрофия	Контрольная группа, n(%)	Пациенты с ХОБЛ I, n (%)	Пациенты с ХОБЛ II, n (%)	Всего по строке
Нет (0)	6 (55%)	9 (75%)	4 (31%)	19
Есть (1)	5(45%)	3 (25%)	9 (69%)	17
Всего (n)	11 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	36

Таблица 3 – Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия миолиза

Миолиз	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ХОБЛ I, n (%)	Пациенты с ХОБЛ II, n (%)	Всего по строке
Нет (0)	10 (91%)	1 (8%)	1 (8%)	12
Есть (1)	1 (9%)	11 (92%)	12 (92%)	24
Всего (n)	11 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	36

Таблица 4 – Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия пролиферации фибробластов

Пролиферация фибробластов	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ХОБЛ I, n (%)	Пациенты с ХОБЛ II, n (%)	Всего по строке
Нет (0)	11 (100%)	9 (75%)	4 (31%)	24
Есть (1)	0 (0%)	3 (25%)	9 (69%)	12
Всего (n)	11 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	36

Таблица 5 – Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия вращающейся жировой клетчатки в мышечную ткань, n (%).

Вращающаяся жировой клетчатки	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ХОБЛ I, n (%)	Пациенты с ХОБЛ II, n (%)	Всего по строке
Нет (0)	7 (64%)	9 (75%)	4 (31%)	19
Есть (1)	4 (36%)	3 (25%)	9 (69%)	17
Всего (n)	11 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	36

осуществлялся с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft.Imc., США). Проверку соответствия распределения изучаемых параметров закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты анализа параметров, не подчинявшихся закону нормального распределения или измеряемых по порядковой шкале, представлены в виде медианы (Me), межквартильного интервала (25%-75%). Сравнение трех независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису. Качественные признаки представлены в виде абсолютного и относительного числа (доли). Проводилась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 . Результаты считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты. Морфологическое исследование биопсийного материала ткани внутренней косой мышцы живота проведено для оценки точности ультразвукового метода при диагностике дистрофических изменений вспомогательных дыхательных мышц. В ходе морфологических исследований проведена количественная оценка ряда признаков: атрофических изменений, миозиса, фрагментации и контрактур миофибрилл, появления в саркоплазме гранул, пролиферации клеток перимизия и фибробластов, врастания жировой клетчатки в мышечную ткань, склеротических изменений.

Атрофические изменения внутренней косой мышцы живота наблюдались у 25% пациентов с ХОБЛ I стадии, 69% – ХОБЛ II и в контрольной группе у 45% (45%, 25%, 69%, $\chi^2=4,91$, $p=0,085$) (таблица 2). Также между группами ХОБЛ I и ХОБЛ II статистически

Таблица 6 – Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия склеротических изменений мышечной ткани

Склеротические изменения	Контрольная группа, n(%)	Пациенты с ХОБЛ I, n (%)	Пациенты с ХОБЛ II, n (%)	Всего по строке
Нет (0)	1 (9%)	3 (25%)	0 (0%)	4
Незначительные (1)	10 (91%)	7 (58%)	3 (23%)	20
Выраженные (2)	0 (0%)	2 (17%)	10 (77%)	12
Всего (n)	11 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	36

Таблица 7 – Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия контрактур миофибрилл

Контрактуры миофибрилл	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ХОБЛ I, n (%)	Пациенты с ХОБЛ II, n (%)	Всего по строке
Нет (0)	11 (100%)	4 (33%)	2 (15%)	17
Есть (1)	0 (0%)	8 (67%)	11 (85%)	19
Всего (n)	11 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	36

значимо увеличилась доля пациентов с атрофическими изменениями мышечной ткани (25%, 69%, $\chi^2=4,89$, $p=0,047$) (рисунок 1). Следует отметить, что этот признак не оказался специфичным для ХОБЛ и достаточно часто встречался в группе контроля.

Миозис наблюдался и на I, и на II стадиях ХОБЛ у 92% пациентов, но только у 9% пациентов в контрольной группе, что было статистически значимо (9%, 92%, 92%, $\chi^2=23,6$, $p=0,00001$). Однако, без статистически значимых различий между группами пациентов ХОБЛ I и ХОБЛ II (92%, 92%, $\chi^2=0,01$, $p=1,0$) (таблица 3). В некоторых случаях, у пациентов с ХОБЛ выявлялись участки миозиса, в области которых имела пролиферация клеток перимизия, местами выстраивающиеся в непрерывные ряды. Было отмечено появление в саркоплазме гранул, как признака тяжелых дистрофических изменений. Среди относительно сохранившихся мышечных волокон встречались глубоко дистрофические с белковыми гранулами различных размеров (рисунки 2, 3, 4). Фрагментация миофибрилл также присутствовала во всех изучаемых группах: 82% в контрольной, 83% – ХОБЛ I стадии, 85% – ХОБЛ II стадии, (82%, 83%, 85%, $\chi^2=0,01$, $p=0,99$).

При сравнении групп по наличию **пролиферации клеток перимизия** не выявлено статистически значимых отличий между группами контроля (36%), ХОБЛ I (67%) и ХОБЛ II (62%) (36%, 67%, 62%, $\chi^2=2,43$, $p=0,29$), а также в сравнении групп пациентов ХОБЛ I и ХОБЛ II (67%, 62%, $\chi^2=0,07$, $p=1,0$) (рисунки 5, 6).

Вокруг сосудов микроциркуляции, периваскулярно, в межмышечной жировой клетчатке, по ходу миофибрилл выявлялись круглоклеточные инфильтраты, однако, без статистически значимых отличий между группами контроля и пациентов с ХОБЛ

($\chi^2=6,08$, $p=0,05$). У пациентов в группах ХОБЛ I и ХОБЛ II в отдельных волокнах было отмечено внедрение лимфоцитов с расплавлением сарколеммы и прилежащей саркоплазмы без статистически значимых отличий между группами ($\chi^2=0,99$, $p=0,43$).

Пролиферация фибробластов при морфологическом исследовании внутренней кривой мышцы в контрольной группе выявлена не была, но наблюдалась у 69% пациентов в группе ХОБЛ II и у 25% пациентов в группе ХОБЛ I с наличием статистически значимых отличий между этими группами (0%, 25%, 69%, $\chi^2=13,4$, $p=0,0012$) (таблица 4). При сравнении непосредственно между группами пациентов ХОБЛ I и ХОБЛ II также найдены статистически значимые отличия (25%, 69%, $\chi^2=4,89$, $p=0,047$) (рисунок 7).

Врастание жировой клетчатки в мышечную ткань наблюдалось в группе ХОБЛ II у 69% пациентов и только у 25% пациентов из группы пациентов ХОБЛ I, однако, в группе контроля она также присут-

ствовала у 36%, что также указывает на неспецифичность указанных изменений при наличии статистически значимых отличий между группами (36%, 25%, 69%, $\chi^2=12,3$, $p=0,002$) (таблица 5). Между группами пациентов групп ХОБЛ I и ХОБЛ II найдены статистически значимые отличия по данному признаку (25%, 69%, $\chi^2=11,54$, $p=0,0012$). При морфологическом исследовании отмечалось очаговое врастание жировой клетчатки между мышечными волокнами и между поврежденными мышечными волокнами, рассматриваемое как признак «ложной гипертрофии» мышечной ткани (рисунок 8).

Склеротические изменения мышечной ткани в группе ХОБЛ II наблюдалась у 100% пациентов и только у 75% пациентов из группы пациентов с ХОБЛ I, однако, в группе контроля они также присутствовали, но в меньшей степени выраженности, что также указывает на неспецифичность указанных изменений при наличии статистически значимых отличий

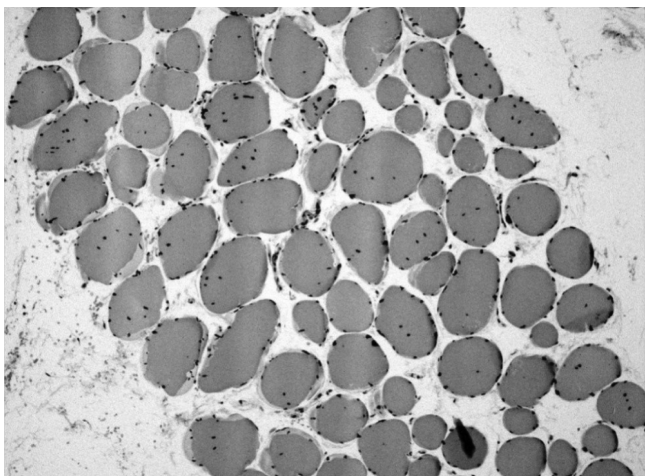


Рисунок 1 – Пациент 58 лет с ХОБЛ II стадии

Отек межклеточной ткани с пролиферацией клеток перимизия, вариабельность размеров поперечного сечения волокон, атрофия отдельных мышечных волокон (окраска гематоксилин-эозином $\times 400$)

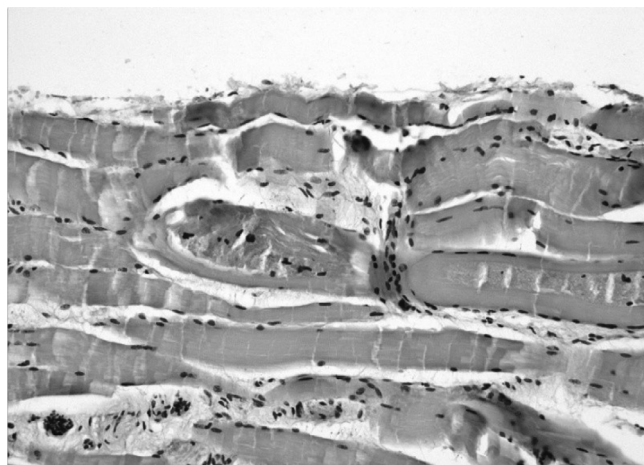


Рисунок 2 – Пациент 56 лет с ХОБЛ I стадии

Распад саркоплазмы в центре мышечного волокна, глыбчатый распад (окраска гематоксилин-эозином $\times 400$)

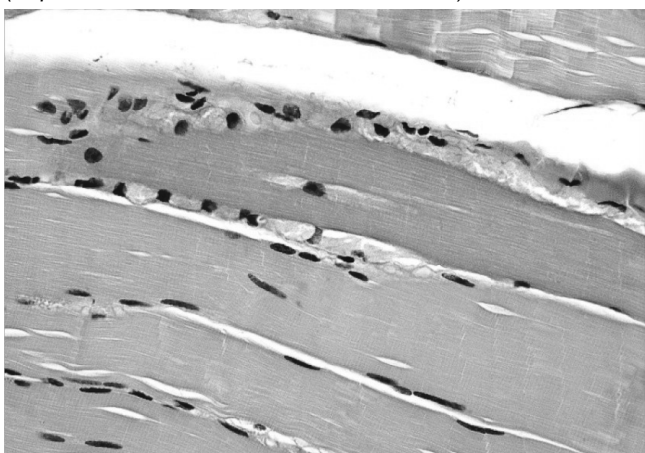


Рисунок 3 – Пациент 54 лет с ХОБЛ II стадии

Дегенерация саркоплазмы по типу миксоматоза, в области которого наблюдается пролиферация клеток перимизия и лимфоцитов (окраска гематоксилин-эозином $\times 400$)

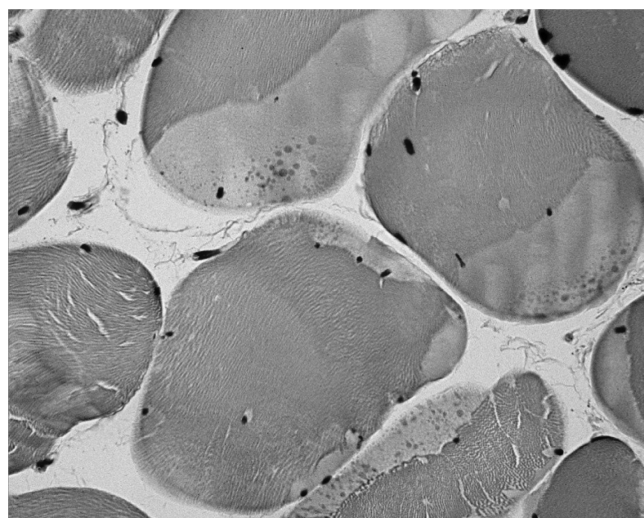


Рисунок 4 – Пациент 54 лет с ХОБЛ II стадии

Глыбчатый распад мышечных волокон, белковые гранулы различных размеров (окраска гематоксилин-эозином $\times 1000$)

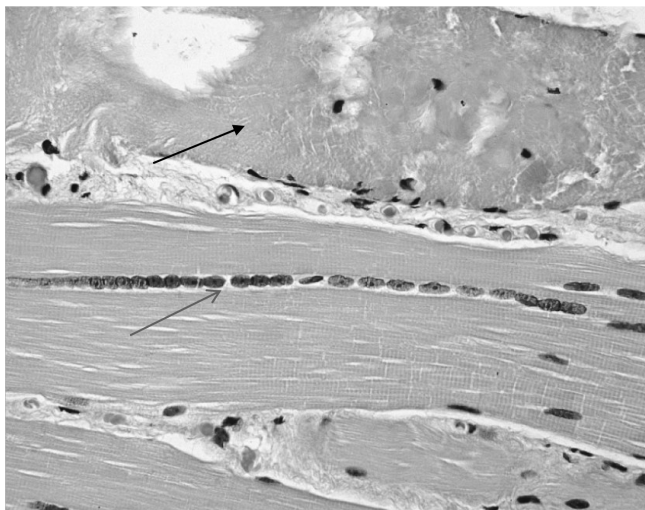


Рисунок 5 – Пациент 55 лет с ХОБЛ I стадии
Пролиферация клеток перимизия (■) и миолиз (■)
(окраска гематоксилин-эозином x 400)

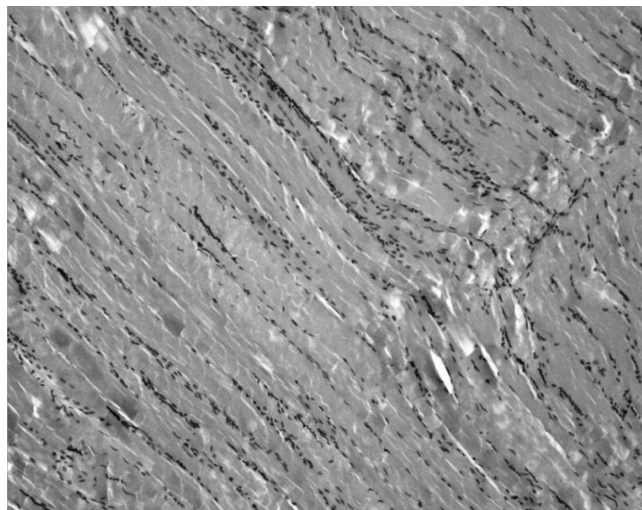


Рисунок 6 – Пациент 55 лет с ХОБЛ II стадии
Пролиферация клеток перимизия (окраска гематок-
силлин-эозином x 100)

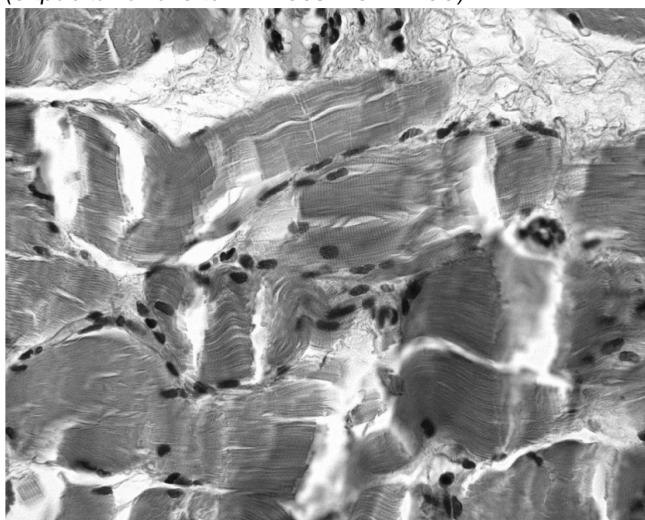


Рисунок 7 – Пациент 56 лет с ХОБЛ I стадии
Пролиферация клеток перимизия и фибробластов,
контрактуры (окраска гематоксилин-эозином x 400)

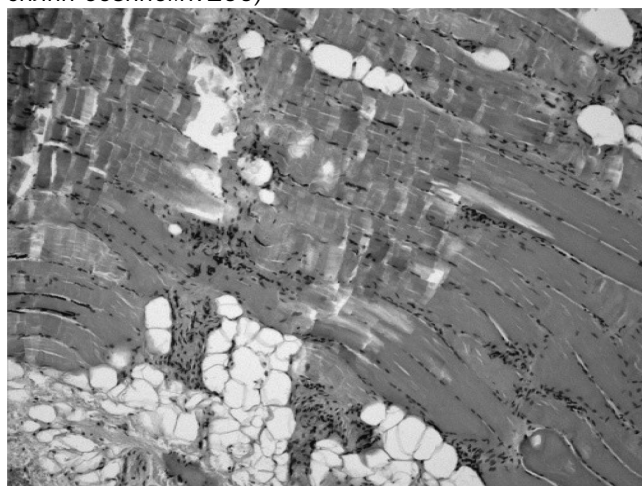


Рисунок 8 – Пациент 59 лет с ХОБЛ I стадии
Врастание жировой клетчатки в мышечную ткань,
пролиферация клеток перимизия (окраска гематокси-
лин-эозином x 100)

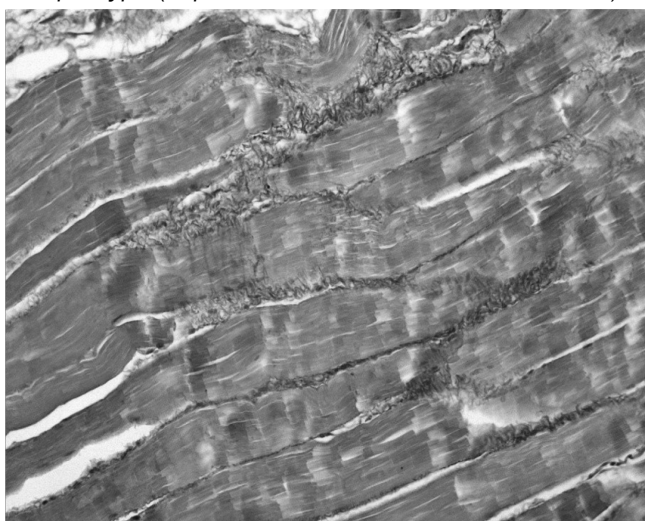


Рисунок 9 – Пациент 56 лет с ХОБЛ I стадии
Участки межмочного склероза, большое количество
коллагеновых волокон (окраска по Ван-Гизону x 100)

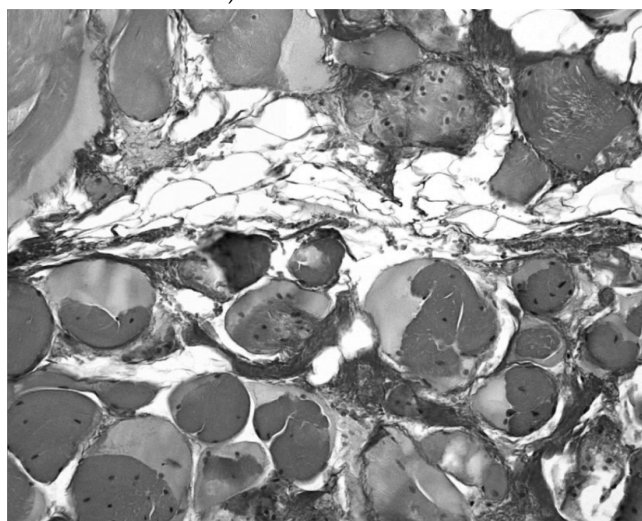


Рисунок 10 – Пациент 58 лет с ХОБЛ II стадии
Фиброз, жировая клетчатка, дистрофические изме-
нения мышечных волокон (окраска по Ван-Гизону x 400)

между этими тремя группами ($\chi^2=20,6$, $p=0,00038$) (таблица 6). Между группами пациентов с ХОБЛ I и ХОБЛ II (при объединении выраженных и незначительных склеротических проявлений) также найдены статистически значимые отличия (75%, 100%, $\chi^2=5,16$, $p=0,039$). На препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, выявлен выраженный межочечный склероз, который местами распространяется на поврежденные мышечные волокна (рисунки 9, 10, 11).

Контрактуры миофибрилл наблюдались на стадии ХОБЛ II у 85% пациентов и у 67% – в группе ХОБЛ I, в группе контроля не было выявлено контрактур миофибрилл, было показано наличие статистически значимых отличий между этими тремя группами (0%, 67%, 85%, $\chi^2=18,5$, $p=0,0001$). В тоже время между группами пациентов ХОБЛ I и ХОБЛ II не найдено статистически значимых отличий (67%, 85%, $\chi^2=1,1$, $p=0,37$) (таблица 7, рисунок 12). При морфологическом исследовании отмечалось сочетание присутствия межочечного склероза вокруг отдельных мышечных волокон, пучков и наличие участков контрактур.

Таким образом, результаты морфологического исследования ткани внутренней косой мышцы живота, как одной из вспомогательных дыхательных мышц, показали наличие статистически значимых отличий между выделенными группами по наличию ряда признаков: атрофических изменений – между группами ХОБЛ I и ХОБЛ II; миолиза и контрактур миофибрилл – между группами контроля, ХОБЛ I и ХОБЛ II; пролиферации фибробластов, вставания жировой клетчатки в мышечную ткань, склеротических изменений – как между группами ХОБЛ I и ХОБЛ II, так и между группами контроля, ХОБЛ I и ХОБЛ II.

Понимая, что морфологическое исследование является инвазивным, сложно выполнимым, сопряжено с возможностью развития ряда осложнений в отличие от ультразвукового метода исследования мышечной ткани, нами были сопоставлены возможности данных диагностических методов.

По исследуемому методу ультразвуковой диагностики при сравнении с результатами морфологического исследования биопсийного материала мышц при оценке **склеротических изменений** мышечной ткани определена чувствительность 55% и специфичность 59% ультразвукового метода. Прогностичность положительного результата составила 57%, как и прогностичность отрицательного результата – также 57%. При этом, отношение правдоподобия для положительного результата = 1,34. При сравнении групп пациентов, у которых определены склеротические изменения ультразвуковым методом и морфометрическим не определено статистически значимых отличий ($\chi^2=0,82$, $p=0,37$).

При оценке выраженности **вставания жировой клетчатки** в мышечную ткань определена чувствительность ультразвукового метода – 55% и специфичность – 55%. Прогностичность положительного результата составила 55%, как и прогностичность отрицательного результата – также 55%. При этом, отношение правдоподобия для положительного результата = 1,20. При сравнении групп пациентов, у которых определено вставание жировой клетчатки в мышечную ткань ультразвуковым методом и морфометрическим не определено статистически значимых отличий ($\chi^2=0,36$, $p=0,55$).

При оценке выраженности **атрофических изменений мышечной ткани** определена чувствительность ультразвукового метода – 55% и специфичность – 59%. Прогностическая значимость положительного результата составила 57%, как и прогностическая значимость отрицательного результата – 57%. При этом, отношение правдоподобия для положительного результата = 1,33. При сравнении групп пациентов, у которых определены атрофические изменения ультразвуковым методом и морфометрическим не определено статистически значимых отличий ($\chi^2=0,82$, $p=0,37$).

По другим изученным патоморфологическим при-

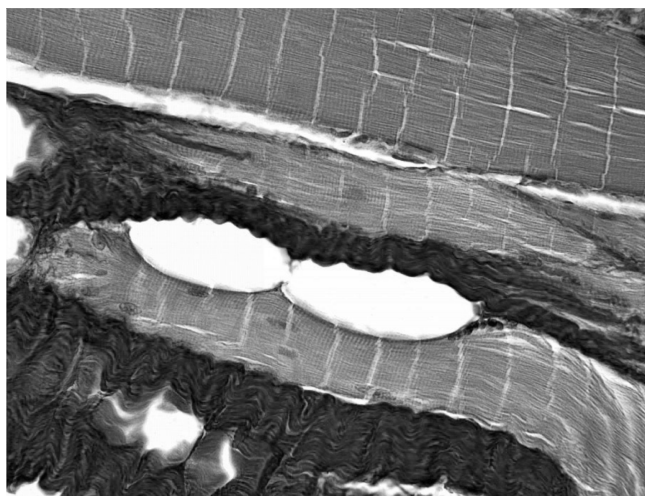


Рисунок 11 – Пациент 58 лет с ХОБЛ II стадии
Адиפוциты, вставание соединительной ткани в мышечные волокна (окраска по Ван-Гизону x 400)

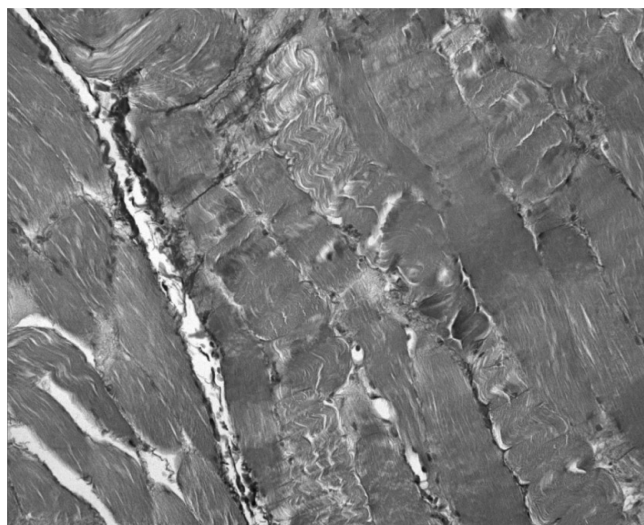


Рисунок 12 – Пациент 56 лет с ХОБЛ I стадии
Контрактуры миофибрилл (окраска по Ван-Гизону x 200)

знакам точность ультразвукового метода при диагностике дистрофических изменений вспомогательных дыхательных мышц уступала морфологическому методу.

Выявленное преимущество ультразвукового метода при диагностике склеротических изменений, врастания жировой клетчатки в мышечную ткань и атрофических изменений мышечной ткани, вероятно, связано с возможностью исследования мышцы на всю ее толщину. Обобщая полученные в ходе исследования данные, можно предположить, что переменное нарастание и снижение ультразвуковых показателей обусловлено изменениями объема жировой клетчатки в мышечной ткани на разных стадиях ХОБЛ.

Выводы

1. При развитии ХОБЛ нарастают морфологические изменения вспомогательных дыхательных мышц: атрофия ткани, миолиз, контрактуры миофибрилл, пролиферация фибробластов, врастание жировой клетчатки в мышечную ткань, склеротические изменения. Ультразвуковые показатели ИГМ, ИЭМ, ИСПМ отражают нарастание ряда дистрофических процессов вспомогательных дыхательных мышц при прогрессировании ХОБЛ: склеротических и атрофических изменений мышечной ткани, врастания жировой клетчатки.

2. Неинвазивность и высокая информативность метода ультразвуковой диагностики при выявлении дистрофических изменений мышечной ткани позволяют рассматривать его как метод выбора для диагностики изменений мышечной ткани при ХОБЛ.

Литература

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – №2. – С.104–116.

2. Божинов, С. Миопатии. Клинические, биохимические, гистологические, гистохимические и электронномикроскопические исследования / под ред. проф. С. Божинова и проф. Г. Гылабова. – София: Медицина и физкультура, 1973. – 285 с.

3. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – Издательство «Медицина» Ленинградское отделение, 1969. – 424 с.

4. Мироненко, О. В. Диагностика и коррекция дисфункции дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.27 / О. В. Мироненко; Инст. фтиз. и пульм. Им. Ф. Г. Яновского АМН Украины. – Киев, 2006. – 21 с.

5. Платонова, И. С. Морфологические изменения дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью дыхательной недостаточности: автореф. дис. на соиск. ученой степени канд. медиц. наук: 14.00.15 / И. С. Платонова; НИИ пульмонологии Санкт- Петер. Гос. мед. универ.– Санкт-Петербург, 2003. – 18 с.

6. Сапрыкин, В. П., Турбин, Д. А. Основы морфологической диагностики заболеваний скелетных мышц: Москва, – 1997. – 332 с., 158 рис., 27 табл.

7. Цветкова, О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Пульмонология. – 2005. – №3. – С. 96–100.

8. Чучалин, А. Г. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, // Терапевтический архив. – 1988. №8. – С.126–132.

9. Agusti, A. G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agustietal // EurRepirJ. – 2003. – Vol.21, №2. – P.347–360.

10. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.166. – P.518–624.

11. Barnes, P. J. Systemic manifestation and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // EurRespir J. – 2009. – Vol.35, №5. – S.1165–1185.

12. Cullen, M. J. Morphological changes in dystrophic muscle / M. J. Cullen, F. L. Mastaglia // British Medical Bulletin. – 1980. – Vol. 36, №2. – PP.145–152.

13. Fitting, J. W. Respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease / J. W. Fitting // Swiss Medical Weekly. – 2001. – 131. – P.483–486.

14. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease NHLBI/ WHO workshop report. Last updated 2011. <http://www.goldcopd.org>.

15. Jobin, J. Chronic obstructive pulmonary disease capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle / Jobin J., Mattais F. // J Cardiopulm Rehab. – 1998. – 18. – P.432–437.

16. Mador, M. J. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / M. J. Mador, E. Bozkanat // Respiratory Research. – 2001. – Vol.2, №4. – P.216–224.

17. Orozco-Levi, M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? / M. Orozco-Levi // European Respiratory Journal. – 2003. – 22, Suppl. 46. – P.41–51.

18. Tkac, J. Systemic consequences of COPD / J. Tkac et al // Therapeutic Advances in respiratory disease. – 2007. – Vol.1, №1. – P. 47–59.