

## **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА СИЛУ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

У 21 ликвидатора последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), определялась сила дыхательной мускулатуры. Она была снижена по сравнению с контрольной группой. Предпринята попытка определить, улучшают ли ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) силу дыхательной мускулатуры у данной категории больных. Наблюдаемые пациенты со стабильной ХОБЛ принимали периндоприл в дозе 4 мг/сут дополнительно к своей стандартной терапии на протяжении 4 мес. Методом бодиплетизмографии определялись максимальное давление на вдохе (P<sub>I</sub>max) и максимальное давление на выдохе (P<sub>E</sub>max), скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания до и после терапии. Фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) и среднединамическое давление в легочной артерии определялись посредством эхокардиографии. Результаты исследования показали (по сравнению с исходными данными) значительное увеличение P<sub>I</sub>max и P<sub>E</sub>max после терапии периндоприлом с  $(57 \pm 27) \%$  от должной величины до  $(78 \pm 34) \%$  и с  $(62 \pm 20) \%$  до  $(73 \pm 15) \%$  соответственно при  $p < 0,05$ . Параметры ФИЛЖ значимо не увеличились соответственно с  $(54 \pm 5) \%$  до  $(57 \pm 10) \%$  при  $p > 0,05$ ; среднединамическое давление в легочной артерии снизилось с  $(27 \pm 4,1) \%$  до  $(22,4 \pm 3,5) \%$  мм рт. ст. при  $p < 0,05$ . Не было отмечено изменений со стороны показателей функции внешнего дыхания. У ЛПА с ХОБЛ длительная терапия ингибитором АПФ (периндоприлом) улучшала силу дыхательной мускулатуры, что приводило к значительному увеличению P<sub>I</sub>max и P<sub>E</sub>max, умеренно снижало давление в легочной артерии и не влияло на показатели функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии, Чернобыльская АЭС, хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная мускулатура, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

### **Введение**

Вентиляционные расстройства, нарушения сократительной способности дыхательной мускулатуры лежат в основе многих симптомов ХОБЛ. Многочисленные исследования сообщали об уменьшении показателей максимального давления на вдохе и выдохе при ХОБЛ. Сила дыхательной мускулатуры вносит свой вклад в одышку [3, 6]. Стремление предотвратить или значительно замедлить развитие слабости дыхательной мускулатуры у больных с ХОБЛ имеет определенное практическое значение.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) продлевают жизнь и могут значительно ослаблять симптомы одышки и повышать толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ, что связано с постепенным уменьшением хронической структурной альтерации в периферической скелетной мускулатуре. В моделях на животных ингибитор АПФ периндоприл (Perindopril) демонстрировал тен-

денцию предотвращать снижение работы диафрагмы [4, 6]. Возможно, что терапия ингибиторами АПФ улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но эта проблема не была изучена у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) с ХОБЛ.

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы попытаться изучить эффекты длительной терапии ингибитором АПФ периндоприлом на силу дыхательной мускулатуры у ЛПА с ХОБЛ.

### **Материал и методы**

Для решения цели исследования отобран 21 пациент – ЛПА на ЧАЭС в возрасте от 55 до 70 лет. Пациенты отвечали следующим критериям: доказанная при комплексном исследовании ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV<sub>1</sub>) менее 50 % от должной величины после пробы с бронхолитиком, исключенная хроническая сердечная недостаточность (у пациентов отсутствовали клинические при-

Маркова Изана Анатольевна – зав. отделением пульмонологии Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), тел./факс (812) 591-75-65; Колосова Марина Викторовна – врач-ординатор отделения пульмонологии Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), тел./факс (812) 591-75-65;

Кузьяев Александр Иванович – ст. науч. сотр. Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), канд. мед. наук доц., e-mail: aakuzyaev@gmail.com.

**Таблица 1**  
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Общая характеристика                   | Величина   |
|----------------------------------------|------------|
| Мужчины / женщины                      | 21/0       |
| Возраст, лет                           | 62 ± 10    |
| Масса тела, кг                         | 74,5 ± 8,3 |
| Курильщики в настоящее время/в прошлом | 17/2       |
| ХОБЛ-III / ХОБЛ-IV                     | 19/2       |

знаки, рентгенографические изменения, характерные для хронической сердечной недостаточности, и отсутствовало снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ)). 19 больных имели III степень ХОБЛ по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010), 2 пациента – IV степень (табл. 1).

Больные получали базисную терапию М-холинолитиками (спирива или атровент), а при явлениях гиперреактивности бронхального дерева – бета-2-агонисты или их комбинацию с топическими глюкокортикоидами (симбикор турбухайлерт или сальбутамол). 17 из 21 пациента курили в настоящее время, 3 – имели более чем 25-летний стаж курения в прошлом, и только 1 пациент не был курильщиком. Кроме того, 5 пациентов (из первоначально отобранных 26) были исключены из исследования в связи с развитием у них обострения ХОБЛ, требующего госпитализации и назначения системных глюкокортикоидов и антибиотиков.

Пациенты не включались в исследование, если они перенесли инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 мес, имели клинику недавней застойной сердечной декомпенсации, проходили лечение с использованием ингибиторов АПФ, имели эпизод обострения ХОБЛ в течение 1 мес. Другими критериями исключения были нервно-мышечные болезни, хроническая почечная недостаточность и наличие противопоказаний к терапии ингибиторами АПФ.

Проводили эхокардиографическое исследование ФИЛЖ по Simpson, измерение среднединамического давления в легочной артерии (СрДДЛА), оценку показателей функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии с помощью аппарата «Master Screen Body» фирмы «Jaeger», определение максимального давления при вдохе (P<sub>I</sub>max) и максимального давления при выдохе (P<sub>E</sub>max). Все эти показатели оценивались в начале исследования и спустя 4 мес после приема периндоприла в начальной дозе 2 мг ежедневно. После 15 дней доза была увеличена до 4 мг/сут, если не было симптомов системной гипотензии или других побочных эффектов. Лечение оставалось постоянным в течение периода исследования у всех пациентов, которые закончили его. В те-

чение периода исследования пациенты не получали других форм сердечных препаратов. Повторные контрольные визиты проводились через 15 дней, 2 мес и спустя 4 мес после начала терапии ингибитором АПФ.

Результаты оценки силы дыхательной мускулатуры по P<sub>I</sub>max и P<sub>E</sub>max, а также скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания: R<sub>in</sub> – сопротивление дыхательных путей на вдохе, R<sub>ex</sub> – сопротивление дыхательных путей на выдохе, V<sub>Cin</sub> – жизненная емкость легких, FVC – форсированная жизненная емкость, TLC – общая емкость легких, RV – остаточный объем легких, FEV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, PEF (FEV<sub>1</sub>/FVC) – пиковая объемная скорость, FEF 25, 50, 75 – мгновенная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % FVC, MMEF 75/25 – средняя объемная скорость в интервале от 75 до 25 % FVC, IC – инспираторная емкость легких были выражены в абсолютных значениях и/или как процент от должных величин, основанных на нормах для возраста, пола и величины поверхности тела.

Достоверность различий и корреляционных связей считалась установленной при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием пакета программ MS Office, MS Excel, Statistica for Window XP (Version 6.0).

### Результаты и их анализ

Данные, характеризующие функцию внешнего дыхания (ФВД) до и после 4-месячного приема периндоприла, отображены в табл. 2. В начальный период исследования выявлялись изменения со стороны показателей, полученных в ходе бодиплетизмографии, характерные для ХОБЛ.

В начальном периоде до назначения периндоприла P<sub>I</sub>max и P<sub>E</sub>max были приблизительно 57–62 % от должных величин (см. табл. 2). За

**Таблица 2**  
Показатели функции дыхания и сердечно-сосудистой системы общей группы ЛПА на ЧАЭС в результате лечения ингибитором АПФ периндоприлом

| Показатель                | До лечения   | После лечения |
|---------------------------|--------------|---------------|
| R <sub>ex</sub> kPa · s/l | 0,76 ± 0,50  | 0,74 ± 0,60   |
| TLC %                     | 111,6 ± 27,0 | 113,5 ± 21,0  |
| VC, %                     | 66,7 ± 19,0  | 62,5 ± 19,0   |
| FVC, %                    | 73,6 ± 17,0  | 76,2 ± 14,0   |
| RV, %                     | 198 ± 50     | 194 ± 41      |
| FEV <sub>1</sub> , %      | 40,1 ± 16,0  | 44,2 ± 14,0   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC, %  | 53 ± 15      | 56,0 ± 12     |
| P <sub>I</sub> max, %     | 57 ± 27      | 78 ± 34*      |
| P <sub>E</sub> max, %     | 62 ± 20      | 73 ± 15*      |
| ФИЛЖ, %                   | 54 ± 5,0     | 57 ± 10       |
| СрДДЛА, мм рт. ст.        | 27,0 ± 4,1   | 22,4 ± 3,5*   |

\*Различия показателей при  $p < 0,05$ .

период исследования было зафиксировано значительное увеличение  $P_{\text{Imax}}$  от  $(6,2 \pm 3,3)$  кПа в начальном периоде до  $(8,3 \pm 4,2)$  кПа в конце исследования или, соответственно,  $(57 \pm 27)$  и  $(78 \pm 34)$  % от должных величин при  $p < 0,05$  и  $P_{\text{Emax}}$  от  $(7,4 \pm 2,8)$  кПа в начальном периоде до  $(9,8 \pm 2,0)$  кПа, или  $(62 \pm 20)$  и  $(73 \pm 15)$  % от должных величин при  $p < 0,05$ . Корреляционных зависимостей между изменениями максимального давления на вдохе и выдохе и бодиплетизмографическими данными не выявлено.

Индивидуальный анализ ФИЛЖ, полученной в ходе эхокардиографии до и после терапии периндоприпом, показал, что ФИЛЖ увеличилась незначительно – с  $(54 \pm 5)$  до  $(57 \pm 10)$  % при  $p > 0,05$ . Не выявлено корреляций между изменениями ФИЛЖ и изменениями давления дыхательной мускулатуры. Отмечалось небольшое, но достоверное снижение среднестатистического давления в легочной артерии с  $(27 \pm 4,1)$  до  $(22,4 \pm 3,5)$  мм рт. ст. при  $p < 0,05$  (см. табл. 2).

При исследовании эффектов длительной терапии ингибитором АПФ на функцию дыхательной мускулатуры у больных с ХОБЛ III–IV степени тяжести оказалось, что периндоприл улучшает максимальную инспираторную и экспираторную силу дыхательной мускулатуры у больных с устойчивой ХОБЛ. Изменения дыхательных давлений не коррелировали с изменениями ФИЛЖ, легочными скоростными и объемными показателями. Результаты демонстрируют, что слабость дыхательной мускулатуры у больных с ХОБЛ является, по крайней мере, частично обратимой под влиянием терапии ингибиторами АПФ. По сравнению с начальным периодом обследования пациенты с ХОБЛ продемонстрировали в 21 % случаев значительное улучшение  $P_{\text{Imax}}$  в результате длительной терапии периндоприпом, в то время как  $P_{\text{Emax}}$  значительно улучшился примерно у 10 % больных.

Проведенные ранее исследования сообщали о снижении максимальных дыхательных давлений у больных с ХОБЛ, сопоставимых со значениями у наших пациентов. В этих работах также использовали величину максимальных дыхательных давлений для оценки силы дыхательной мускулатуры. Необходимо помнить, что зависящие от максимальных усилий пациента максимальные давления не очень воспроизводимы [5]. В исследовании [6] на пациентах с ХОБЛ, когда регистрировалось пищеводное давление в течение максимального сокращения дыхательной мускулатуры, полученная сила диафрагмы была более низкой, чем получаемая при бодиплетизмографии. Возможно, показатели

максимального давления вдоха и выдоха могут переоценить силу сокращения диафрагмы. Однако предполагается, что можно получить надежную информацию, контролируя изменения максимального дыхательного давления в результате серии повторных проб [5]. Во многих работах жизненная емкость легких у пациентов – главный определяющий фактор длительности и выраженности повреждения дыхательных мышц – может влиять на максимальные величины давления. Но ранее не было выявлено корреляции между изменениями дыхательных давлений и объемов легкого. Поэтому изменения объемов легкого не могут характеризовать улучшение функционирования дыхательной мускулатуры при лечении пациентов с ХОБЛ препаратом «Периндоприл». Результаты исследования показывают, что увеличение  $P_{\text{Imax}}$  и  $P_{\text{Emax}}$  после длительной терапии периндоприпом могут отражать увеличение силы дыхательной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ.

Как указывалось выше, больные в качестве базисной терапии получали М-холинолитики или их сочетание с бета-2-агонистами, т.е. препараты, влияющие на мышечный тонус. Но, учитывая тот факт, что больные с ХОБЛ получали их в прежнем объеме как до исследования, так и во время его проведения, влияние этих групп препаратов на силу дыхательной мускулатуры нами не исследовалось.

Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами по улучшению работы диафрагмы, о которой сообщали Chemla и соавт. [5] и Lecarpentier и соавт. [4], когда в результате терапии периндоприлом в наследственной многомиопатической модели [3, 8] отмечалось увеличение  $P_{\text{Emax}}$ , менее выраженное, чем увеличение  $P_{\text{Imax}}$ . Важно помнить, что брюшные мышцы вносят более существенный вклад в  $P_{\text{Emax}}$ , в то время как  $P_{\text{Imax}}$ , прежде всего, зависит от мышцы диафрагмы [5]. Структурные и функциональные различия между диафрагмой и другими скелетными мышцами, возникающие по мере прогрессирования ХОБЛ [2, 7], могут помочь объяснить различные эффекты терапии АПФ на показатели давления при вдохе и выдохе.

Ранее проведенное исследование у пациентов с ХОБЛ продемонстрировало благоприятные воздействия ингибиторов АПФ на улучшение сократительной способности дыхательной мускулатуры. Длительная терапия ингибиторами АПФ улучшает периферический кровоток в скелетной мускулатуре, извлечение ею кислорода и пиковое потребление кислорода [1]. Кроме того, сила дыхательной мускулатуры – один

из определяющих факторов, лежащий в патогенезе ХОБЛ.

В представленном нами исследовании изменения дыхательных давлений не коррелировали с изменениями ФИЛЖ. Эти результаты совместимы с исследованием, показавшим, что у больных с ХОБЛ снижение толерантности к физической нагрузке мало коррелирует с ФИЛЖ [2]. Длительная терапия ингибиторами АПФ, вероятно, улучшает биохимические процессы и структурные особенности скелетной мышцы. Улучшение дыхательной мышечной деятельности под влиянием длительной терапии ингибиторами АПФ требует дополнительного подтверждения и дополнительных исследований. Рамки нашего исследования ограничивались проверкой возможной экстрапульмональной реакции на длительное воздействие ингибиторами АПФ.

### Заключение

Длительное применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (perindopril) у больных с выраженными степенями хронической обструктивной болезни легких достоверно увеличивает силу дыхательной мускулатуры, что сопровождается повышением дыхательных давлений и уменьшает ощущение одышки, умеренно снижает давление в системе легочной артерии, не влияет на величину бронхиальной проходимости и сократительную способность миокарда у лиц, не имеющих исходной хронической левожелудочковой недостаточности.

### Литература

1. De Troyer A., Estenne M., Yernault J.C. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease // *Am. J. Med.* – 1980. – Vol. 69. – P. 867–873.
2. Dependence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captopril therapy in heart failure / D.M. Mancini, L. Davis, J.P. Wexler [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1987. – Vol. 10. – P. 845–850.
3. Diaphragm strength in COPD / P.D. Hughes, M.I. Polkey, M.L. Harris [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 529–534.
4. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on crossbridge properties of diaphragm in cardiomyopathic hamsters of the dilated Bio 53–58 strain / Y. Lecarpentier, C. Coirault, G. Lerebours [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 630–636.
5. Effects of perindopril on myocardial inotropy, lutropy and economy, and on diaphragmatic contractility in the cardiomyopathic Syrian hamster / D. Chemla, E. Scalbert, P. Desché [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – Vol. 262. – P. 516–525.
6. Impaired skeletal muscle performance in the early stage of cardiac pressure overload: beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition / C. Coirault, O. Langeron, F. Lambert [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 291. – P. 70–75.
7. Inspiratory muscle strength is a determinant of oxygen consumption in chronic heart failure / T.P. Chua, S.D. Anker, D. Harrington [et al.] // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. 74. – P. 381–385.
8. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study / C. Bruschi, I. Cerveri, M.C. Zoia [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 790–793.

*Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. – 2014. – N 1. – P. 52–56.

**Markova I.A., Kolosova M.V., Kuzyaev A.I.** Vliyanie ingibitorov angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta na silu dykhatel'noy muskulatury u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoy AES s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors on respiratory muscles in Chernobyl accident liquidators with chronic obstructive pulmonary disease].

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia  
(194044, Russia, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2)

Markova Izana Anatol'evna – Head of Pulmonology Department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2);

Kolosova Marina Viktorovna – senior scientist of Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2);

Kuzyaev Aleksandr Ivanovich – PhD on Med. Sci., senior scientist of Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2); aakuzyaev@gmail.com.

**Abstract.** In 21 liquidators of the Chernobyl accident aftermath (LCAA) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), strength of respiratory muscles was assessed. It was reduced as compared with the control group. We made attempt to determine whether angiotensin-converting enzyme inhibitors improve respiratory muscle strength in these patients. These patients with stable COPD used perindopril at a dose of 4 mg per day

in addition to their standard therapy during 4 months. The following parameters were determined by total body plethysmography: maximum inspiratory pressure (P<sub>I</sub>max) and maximum expiratory pressure (P<sub>E</sub>max), flow rate and volume parameters of respiratory function before and after therapy. Left ventricular ejection fraction (LVEF) and mean pulmonary artery pressure were defined by Doppler echocardiography. The results of our investigation showed (compared with the baseline data) significant increase in P<sub>E</sub>max and P<sub>I</sub>max after therapy with perindopril from (57 ± 27) % of the predicted value to (78 ± 34) %, and from (62 ± 20) to (73 ± 15) %, respectively (p < 0.05). LVEF did not increase significantly (from (54 ± 5) to (57 ± 10) %, p > 0.05); mean pulmonary artery pressure decreased from (27.0 ± 4.1) mm Hg to (22.4 ± 3.5) mm Hg (p < 0.05). There were no changes in the parameters of respiratory function. In LCAA with COPD, long-term treatment with the ACE-inhibitor perindopril improved respiratory muscle strength, which led to significant increase in P<sub>I</sub>max and P<sub>E</sub>max, moderately reduced pulmonary artery pressure and had no effect on lung function.

Keywords: liquidators of the accident aftermath, Chernobyl APP, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory muscles, ACE inhibitor.

# References

1. De Troyer A., Estenne M., Yernault J.C. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease. *Am. J. Med.* 1980. Vol. 69. P. 867–873.
2. Mancini D.M., Davis L., Wexler J.P. [et al.]. Dependence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captopril therapy in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987. Vol. 10. P. 845–850.
3. Hughes P.D., Polkey M.I., Harris M.L. [et al.]. Diaphragm strength in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 529–534.
4. Lecarpentier Y., Coirault C., Lerebours G. [et al.]. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on crossbridge properties of diaphragm in cardiomyopathic hamsters of the dilated Bio 53–58 strain. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 155. P. 630–636.
5. Chemla D., Scalbert E., Deschè P. [et al.]. Effects of perindopril on myocardial inotropy, lutropy and economy, and on diaphragmatic contractility in the cardiomyopathic Syrian hamster. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992. Vol. 262. P. 516–525.
6. Coirault C., Langeron O., Lambert F. [et al.]. Impaired skeletal muscle performance in the early stage of cardiac pressure overload: beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 291. P. 70–75.
7. Chua T.P., Anker S.D., Harrington D. [et al.]. Inspiratory muscle strength is a determinant of oxygen consumption in chronic heart failure. *Br. Heart J.* 1995. Vol. 74. P. 381–385.
8. Bruschi C., Cerveri I., Zoia M.C. [et al.]. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146. P. 790–793.