

**ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы (обзор)**М. А. Бабаев<sup>1,2</sup>, Д. Б. Быков<sup>1</sup>, Т. М. Бирг<sup>3</sup>, М. А. Выжигина<sup>1,2</sup>, А. А. Еременко<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский Научный Центр Хирургии им. Б. В. Петровского  
Россия, 119881, Москва, Абрикосовский пер. 2<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2<sup>3</sup> Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко,  
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д.16**Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction (Review)**Maxim A. Babaev<sup>1,2</sup>, Dmitry B. Bykov<sup>1</sup>, Tatiana M. Birg<sup>3</sup>,  
Margarita A. Vyzhigina<sup>1,2</sup>, Alexander A. Eremenko<sup>1</sup><sup>1</sup> B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery  
2 Abrikosov lane, 119881 Moscow, Russia<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia  
8 Trubetskaya Str., Build. 2, 119991 Moscow, Russia<sup>3</sup> N. N. Burdenko Medical Research Center of Neurosurgery  
16 Tverskaya-Yamskaya 4<sup>th</sup>, 125047 Moscow, Russia

Искусственная вентиляция легких связана с развитием ряда осложнений, увеличивающих затраты на лечение и госпитальную летальность. В 2004 году был предложен термин ИВЛ-индуцированной (вентилятор-индуцированной) дисфункции диафрагмы (ИИДД) в качестве одной из причин неудачного прекращения респираторной поддержки. В настоящее время под этим термином понимают сочетание атрофии и слабости сократительной функции диафрагмы, вызываемые непосредственно длительной искусственной вентиляцией легких. В патогенезе ИИДД важную роль играют оксидативный стресс, протеолиз, митохондриальная дисфункция, а также пассивное перерастяжение волокон диафрагмы. Учитывая, что необходимость в механической респираторной поддержке испытывают 30–80% больных в ОРИТ, а даже 6–8-и часовая искусственная вентиляция легких может способствовать развитию значительной слабости диафрагмы, можно сделать вывод, что ИИДД является крайне актуальной проблемой у большинства пациентов. Ее типичная клиническая картина характеризуется нарушениями механики дыхания и неудачными попытками перевода пациента на самостоятельное дыхание при отсутствии других веских причин респираторных нарушений. Наиболее информативным и доступным методом диагностики является УЗИ, а перспективным подходом к профилактике и коррекции считается сохранение активности спонтанного дыхания и использование новейших вспомогательных режимов вентиляции. Поиск оптимальной стратегии вентиляции легких, развитие диагностических и физиотерапевтических методов, а также консолидация работы многопрофильной команды специалистов (анестезиологов и реаниматологов, неврологов, пульмонологов, хирургов и др.) могут помочь в решении этой серьезной проблемы. В обзоре 123-х источников об ИИДД представили данные по истории вопроса, определению проблемы, этиологии и патогенезу, клиническим проявлениям, методам диагностики, влиянию лекарственных средств, путям профилактики и терапии.

**Ключевые слова:** искусственная вентиляция легких; ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция; режимы вентиляции легких.

Mechanical ventilation is associated with a number of complications that increase the cost of treatment and the hospital mortality rate. In 2004, the term “ventilator-induced diaphragm dysfunction” (VIDD) was proposed to explain one of the reasons for the failure of respiratory support. At present, this term is understood as a combination of atrophy and weakness of the contractile function of the diaphragm caused directly by a long-term mechanical lung ventilation. Oxidative stress, proteolysis, mitochondrial dysfunction, as well as passive overdistension of the diaphragm fibers contribute greatly to the pathogenesis of VIDD. Since 30–80% of patients in the ICU require mechanical respiratory support and even 6–8 hours of mechanical lung ventilation can contribute to the development of a significant weakness of the diaphragm, it can be concluded that the VIDD is an extremely urgent problem in most patients. Its typical clinical presentation is characterized by impaired breathing mechanics and unsuccessful attempts to switch the patient to the spontaneous breathing in the absence of other valid reasons for respiratory disorders. The sonography is the most informative and accessible diagnostic method, and preservation of spontaneous breathing activity and the use of the latest mechanical ventilation modes are considered a promising approach to

Адресс для корреспонденции:

Максим Бабаев  
E-mail: maxbabaev@mail.ru

Correspondence to:

Maxim A. Babaev  
E-mail: maxbabaev@mail.ru

prevention and correction of the disorders. The search for an optimal strategy for lung ventilation, development of diagnostic and physiotherapeutic methods, as well as the consolidation of the work of a multidisciplinary team of specialists (anesthesiologists and intensive care specialists, neurologists, pulmonologists, surgeons, etc.) can help in solving this serious problem. A review of 123 sources about the VIDD presented data on the background of the issue, the definition of the problem, etiology and pathogenesis, clinical manifestations, methods of diagnosis, the effect of drugs, prevention and therapy.

**Keywords:** *mechanical ventilation; ventilator-induced diaphragm dysfunction; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; ventilation modes*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-82-103

## Введение

С момента появления в начале 1950-х годов, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) стала самым частым методом жизнеобеспечения, применяемым в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. По данным литературы, ИВЛ используют у 33–82% пациентов ОРИТ [2].

Помимо осуществления газообменной функции, ИВЛ предотвращает переутомление дыхательной мускулатуры, противодействуя, таким образом, развитию феномена «респираторного обкрадывания», вызываемого интенсивной работой дыхательных мышц [3]. С точки зрения респираторной механики, ИВЛ представляет собой особую форму мышечного бездействия, при которой отсутствует электрофизиологическая активность диафрагмы, что способствует ее разгрузке, однако, одновременно, в результате циклического раздувания легких, отмечается пассивное изменение длины миофибрилл [4]. Несмотря на возможности современных дыхательных аппаратов и соблюдение принципов проведения щадящей или «протективной» ИВЛ, проблема связанных с ней осложнений не теряет своей актуальности, поскольку сопряжена с увеличением затрат на лечение и госпитальной летальности [2, 5].

## История вопроса

Уже в 1980-х годах прошлого столетия, врачи ОРИТ стали замечать, что у многих пациентов с дыхательной недостаточностью при увеличении работы дыхания и нагрузки на дыхательную мускулатуру развивалось состояние усталости диафрагмы. Эти наблюдения привели к возникновению гипотезы, что для предотвращения подобных последствий требуется период «диафрагмального отдыха», сопровождающийся полным подавлением активности диафрагмы, которого можно достигнуть с помощью принудительной механической вентиляции.

Начиная с конца 1980-х начала 90-х годов в литературе стали появляться сведения, что принудительная ИВЛ сама по себе способна вызывать структурные и функциональные изменения в диафрагме и других дыхательных мышцах. Впервые это было описано A. S. Kinsely et al., когда при микроскопическом исследовании диафрагмы у 13 умер-

## Introduction

After its invention in early 1950s, a mechanical lung ventilation (MV) has been the most frequently applied method of life support used in the intensive care units (ICUs) [1]. According to the literature data, the MV is used in 33–82% of ICU patients [2].

In addition to its gas exchange functions, MV prevents overstrain of the respiratory muscles, thus counteracting the development of the «respiratory steal» phenomenon caused by an intensive work of the respiratory muscles [3]. From the point of view of respiratory mechanics, the MV is a special form of muscle inactivity without any electrophysiological activity of the diaphragm which contributes to its unload, however, at the same time, as a result of cyclic lung bloat, there is a passive change in the length of myofibrils [4]. Despite the potential of modern ventilator apparatus and adherence to the principles of sparing or «protective» ventilation, the problem of associated complications is still urgent, since it is associated with an increase in the cost of treatment and the hospital mortality rate [2, 5].

## Background

As early as in 1980s, ICU doctors began to notice that many patients with respiratory failure developed weakness of the diaphragm with an increase in the respiratory activity and the load on the respiratory muscles. These observations led to a hypothesis that a period of «diaphragm rest», accompanied by a complete suppression of the diaphragm activity, which can be achieved by mechanical ventilation is required to prevent such effects.

Since late 1980s and early 1990s, papers have been published demonstrating that forced ventilation alone can cause structural and functional changes in the diaphragm and other respiratory muscles. For the first time, this phenomenon was described by A. S. Kinsely et al., when microscopic examination of the diaphragm in 13 deceased infants who were on ventilator for 12 or more days before death demonstrated muscle fiber atrophy, fatty myocyte dystrophy, swelling of the extracellular space, and leukocyte infiltration. In the reference group, 26 patients who were on ventilator for less than 7 days, the authors did not find such changes [6]. Other researchers found atro-

ших новорожденных, находившихся на ИВЛ в течение 12 и более дней до смерти, была выявлена атрофия мышечных волокон, жировая дистрофия миоцитов, отек внеклеточного пространства и лейкоцитарная инфильтрация. В контрольной группе из 26 пациентов, находившихся ИВЛ менее 7 суток, авторы не обнаружили подобных изменений [6]. Другими исследователями при гистологическом и биохимическом исследовании биоптатов диафрагм различных видов животных была обнаружена атрофия и ремоделирование мышечных волокон при длительной ИВЛ, что приводило к снижению сократительной способности диафрагмы [7–11].

В 2004 году T. Vassilakopoulos и B.J. Petrof предложили термин «вентилятор-индуцированная дисфункция диафрагмы» — (VIDD — Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction), описывающий одну из причин неудачного прекращения респираторной поддержки с формулировкой «loss of diaphragmatic force-generating capacity that is specifically related to the use of mechanical ventilation» («снижение сократительной способности диафрагмы, непосредственно связанное с использованием ИВЛ») [12].

Исследования на изолированных образцах ткани диафрагмы позволили предположить, что основные патофизиологические изменения при этом синдроме происходят на клеточном уровне. Это согласуется и с тем фактом, что у большинства пациентов, у которых не удавалось прекратить проведение ИВЛ, нервная импульсация к диафрагме в действительности была усилена, но при этом сократимость мышцы оставалась низкой [4].

Хотя свидетельства в пользу ИВЛ-индуцированного повреждения диафрагмы у животных были вполне убедительны, намного более сложной задачей представлялось подтверждение данного феномена у людей. Сложности в первую очередь были связаны с огромным количеством сопутствующих факторов, влияющих на диафрагмальную функцию (возраст, характер основного заболевания, лекарственная терапия, различные режимы ИВЛ), а также с техническими сложностями оценки диафрагмальной функции у больных в критических состояниях. Потребовалось несколько лет с момента первого упоминания об этом феномене в литературе до появления работ, результаты которых окончательно и однозначно подтвердили его развитие у пациентов ОРИТ.

Лишь в 2008 году эти данные были опубликованы рабочей группой под руководством S. Levine. Авторы изучали биоптаты ткани диафрагмы, полученные от пациентов — доноров органов со смертью головного мозга, которые находились на ИВЛ в течение различного периода времени (от 18 до 69 часов) до момента забора органов. В контрольную группу были отобраны пациенты, которым проводились торакальные операции по поводу доброкачественных образований или рака легкого, при которых ИВЛ использовалась в течение

и ремоделирование мышечных волокон после prolonged mechanical ventilation using histological and biochemical tests of biopsies of diaphragms of different species of animals, which led to decreased contractility of the diaphragm [7–11].

In 2004, T. Vassilakopoulos and B.J. Petrof proposed a term VIDD (Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction), which described one of causes of the failure of the respiratory support as follows: «loss of diaphragmatic force-generating capacity that is specifically related to the use of mechanical ventilation» [12].

Tests of isolated samples of diaphragm tissue suggested that the main pathophysiological changes in this syndrome occurred at the cellular level. This is consistent with the fact that in most patients who have not been able to stop MV, nerve impulses to the diaphragm were actually increased, but the muscle contractility remained low [4].

Although the evidence for ventilator-induced diaphragm damage in animals was quite convincing, it was much more difficult to confirm this phenomenon in humans. The difficulties were mainly associated with a huge number of related factors affecting the diaphragmatic function (age, the nature of the underlying disease, drug therapy, various modes of MV), as well as with the technical difficulties in assessing the diaphragmatic function in critical-state patients. It took several years from the first mentioning of this phenomenon in the literature to publication of studies whose results finally and unambiguously confirmed its development in ICU patients.

Only in 2008 were these data published by the task force under the leadership of S. Levine. The authors studied the diaphragm tissue biopsies obtained from organ donors with brain death who were on ventilator for different periods of time (18 to 69 hours) prior to organ collection. The reference group included patients who underwent thoracic surgery for benign tumors or lung cancer during which the ventilator was used for 2-3 hours. As a result, in the tissues of the first group of patients, obvious signs of dystrophy and atrophy of muscle fibers, a decrease in the level of glutathione, and increased expression of enzymes involved in proteolysis of muscle tissue were found. In the second group, the changes were related to the increase in the concentration of oxidative stress markers alone, without any structural damage [13]. Later, data confirming the possibility of development of the ventilator-induced diaphragm damage in humans were published by other authors [14, 15].

In 2011, a group of authors from the Netherlands published a paper demonstrating that even a short-term MV was sufficient for the development of the changes described by S. Levine. Samples of muscle tissue were taken for examination immediately after diaphragm exposure (reference group), and then after 2 hours of ventilation [16]. As a result, it turned out that despite the absence of visible morphological changes in the diaphragm fibers, the force of their reductions

ние 2–3 часов. В итоге, в тканях первой группы пациентов были обнаружены явные признаки дистрофии и атрофии мышечной волокон, снижение уровня глутатиона, увеличение экспрессии ферментов, вовлеченных в протеолиз мышечной ткани. Во второй группе изменения касались только увеличения концентрации маркеров окислительного стресса без структурных повреждений [13]. В дальнейшем, данные, подтверждающие возможность развития ИВЛ-индуцированного повреждения диафрагмы у человека были опубликованы и другими авторами [14, 15].

В 2011 году группа авторов из Нидерландов опубликовала работу, продемонстрировавшую, что даже непродолжительная ИВЛ достаточна для развития изменений, описанных S. Levine. Забор образцов мышечной ткани для изучения производился сразу после обнажения диафрагмы (контроль), а затем спустя 2 часа ИВЛ [16]. В результате оказалось, что, несмотря на отсутствие видимых морфологических изменений волокон диафрагмы, сила их сокращений снизилась примерно на 35% по сравнению с контролем. При этом, никаких изменений других скелетных мышц также не было обнаружено. На основании этих данных авторы делают вывод, что уже 2-х часовая принудительная ИВЛ приводит к развитию сократительной слабости диафрагмы [16]. Принимая во внимание тот факт, что функция диафрагмального нерва и нейромышечная передача не подвергалась каким-либо изменениям, возникновение сократительной слабости происходит именно на уровне мышечных волокон [2].

По данным B. Jung et al. диафрагмальная дисфункция встречается у 60–80% пациентов ОРИТ [17]. E. C. Goligher et al зафиксировали уменьшение толщины диафрагмы более чем на 10% при длительности ИВЛ более 4 суток у 50% пациентов [18]. Другие авторы указывают, что признаки диафрагмальной дисфункции обнаруживаются у 49% пациентов, скончавшихся в ОРИТ [19].

### Определение проблемы

В настоящее время под термином ИВЛ-индуцированное повреждение диафрагмы (ИИДД) понимают сочетание атрофии и слабости сократительной функции диафрагмы, в основе которых лежат механизмы, вызываемые длительной ИВЛ [4].

Таким образом, представление об этом феномене значительно эволюционировало за последние 25 лет и продвинулось от описательного этапа к расшифровке механизмов, ответственных за его развитие, что стало возможным благодаря активному росту числа экспериментальных и клинических исследований.

### Этиология и патогенез

Подтверждение того, что ИВЛ может быть причиной возникновения дисфункции диафрагмы

decreased by about 35% as compared to the reference group. At the same time, no changes in other skeletal muscles were also found. Based on these data, the authors conclude that a 2-hour mechanical ventilation leads to the contractile weakness of the diaphragm [16]. Taking into account the fact that the function of the phrenic nerve and neuromuscular transmission has not been subjected to any changes, the contractile weakness occurs at the level of muscle fibers [2].

According to B. Jung et al., diaphragm dysfunction occurs in 60–80% of ICU patients [17]. E. C. Goligher et al. registered a reduction in the diaphragm thickness by more than 10% in 50% of patients during the MV lasting more than 4 days [18]. Other authors demonstrate that signs of the diaphragm dysfunction are found in 49% of patients who died in the ICU [19].

### Problem Definition

At present, the term «ventilator-induced damage to the diaphragm» (VIDD) is defined as a combination of atrophy and weakness of the contractile function of the diaphragm, which are based on the mechanisms caused by prolonged ventilation [4].

Therefore, the concept of this phenomenon has evolved significantly over the past 25 years and has moved from the descriptive stage to the decoding of the mechanisms responsible for its development, which was made possible by a great increase in the number of experimental and clinical studies.

### Etiology and Pathogenesis

The evidence that the MV may cause the diaphragm dysfunction in humans has led to an active search for the mechanisms responsible for the development of this phenomenon in the hope that it will create the ground for its prevention and therapy.

The triggering mechanisms of activation of intracellular cascades of diaphragm damage and its dysfunction during a long-term ventilation are explained in different ways. For example, R. T. Davis et al. in the experiment demonstrated that a 6-hour MV led to a decrease in blood flow in the diaphragm by 75%, increased the extraction of oxygen, as well as impaired the normal response of the microcirculatory bed to an increased load, thus possibly inducing the oxidative stress, according to the authors [20]. Other researchers focus on the special functioning of the diaphragm muscle fibers during mechanical ventilation, i.e. passive stretching of fibers in the electrical rest. But, despite the described hypotheses, the relationship between the MV and cellular mechanisms remains unclear [4].

In 2003, it was shown that the MV induced oxidative stress, which in turn induced morphofunctional changes in respiratory muscles [21]. Later, the fact that oxidative damage is an important condition for formation of the diaphragm damage has been confirmed by a variety of clinical and experimental studies.

у людей, способствовало активным поискам механизмов, ответственных за развитие этого феномена в надежде на то, что это создаст почву для его профилактики и терапии.

Пусковые механизмы активации внутриклеточных каскадов повреждения диафрагмы и нарушения ее функции при длительной ИВЛ объясняют по-разному. Например, R. T. Davis et al. показали, что 6-и часовая ИВЛ, в эксперименте, приводит к уменьшению кровотока в диафрагме на 75%, увеличивает экстракцию кислорода, а также нарушает нормальный ответ микроциркуляторного русла на увеличение нагрузки, что, по мнению авторов, может индуцировать окислительный стресс [20]. Другими исследователями делается акцент на особое функционирование мышечных волокон диафрагмы в процессе ИВЛ — пассивное растяжение волокон, находящихся в электрическом покое. Но, несмотря на описанные гипотезы, связь между процедурой ИВЛ и клеточными механизмами остается не до конца ясной [4].

В 2003 году было показано, что ИВЛ индуцирует развитие окислительного стресса, а он, в свою очередь — морфофункциональных изменений дыхательных мышц [21]. В дальнейшем, тот факт, что окислительное повреждение является одним из важных условий формирования повреждения диафрагмы, был подтвержден множеством клинических и экспериментальных исследований.

### Окислительный стресс

Одним из первых доказательств в пользу активации процессов окисления стали данные об увеличении активности фермента супероксиддисмутазы в диафрагме при ИВЛ, что было расценено авторами, как защитная реакция на развитие окислительного стресса [22]. Данные, обозначившие роль окислительного стресса в развитии атрофии иммобилизованных скелетных мышц были опубликованы ранее [23].

Как показали исследования, развитие окислительного стресса, в широком смысле, обусловлено снижением антиоксидантных резервов волокон диафрагмы [24] в сочетании с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления, вследствие активации ряда прооксидантных ферментов (NADPH-оксидазы, ксантин-оксидазы, гем-оксигеназы) [25–27], а также митохондриальной дисфункции [28, 29]. Тот факт, что митохондрии являются основным источником АФК, впервые был установлен в исследованиях на животных, однако, в дальнейшем, подобные результаты были получены и подтверждены в клинических исследованиях [30–33]. По данным M. Picard et al. длительная ИВЛ приводит к снижению утилизации и накоплению в митохондриях мышечных волокон диафрагмы основных энергетических субстратов (жирные

### Oxidative Stress

Data on the increased activity of the superoxide dismutase enzyme in the diaphragm during the mechanical ventilation considered by the authors as a protective reaction to the oxidative stress is one of the first evidence in favor of activation of oxidation processes [22]. Data demonstrating the contribution of the oxidative stress to the development of immobilized skeletal muscle atrophy has been published previously [23].

As studies have shown, the development of oxidative stress, in a broad sense, is due to a decrease in antioxidant reserves of the diaphragm fibers [24] in combination with overproduction of reactive oxygen species (ROS) and peroxidation products, due to the activation of a number of prooxidant enzymes (NADPH oxidase, xanthine oxidase, heme oxygenase) [25-27], as well as mitochondrial dysfunction [28, 29]. The fact that mitochondria are the main source of ROS have been established in animal studies for the first time; however, later, similar results have been obtained and confirmed in clinical studies [30-33]. According to M. Picard et al., a long-term ventilation leads to reduction of utilization and accumulation of the main energy substrates (fatty acids, glucose) in the mitochondria of the muscle fibers of the diaphragm with subsequent impairment of the function of the respiratory chain [28], disjunction of tissue respiration and overproduction of ROS [34]. The use of mitochondrial antioxidants in animals prevents the activation of certain proteolytic systems and reduces the severity of morphological changes in the diaphragmatic fibers in a long-term ventilation confirms this fact greatly [35]. Therefore, at present, it is the mitochondrial dysfunction that is considered to make the leading contribution to the development of oxidative stress [4, 36, 37]. Taking into account the fact that biomarkers of oxidative damage of diaphragm fibers in rats were detected after 6 hours of ventilator, it can be concluded that the oxidative stress develops very quickly [32].

The development of oxidative stress leads to the formation of typical morphofunctional changes due to inhibition of the activity of the main protein synthesis cascades [38, 39], as well as activation of the main intracellular proteolytic systems (calpain [40], caspase [41, 42], ubiquitin-proteasomal [43], autophagolysosomal [44–46]) as early as after 12 hours of the MV. The relevance of contribution of each of the proteolytic systems remains a subject of debate, but their activation, including the mutual one, leads to a decrease in the muscle mass of the diaphragm and the development of its contractile dysfunction [4]. The contribution of autophagy is the most ambiguous one. Some authors believe that in the early stages of the development of VIDD, autophagy may be a protective mechanism through which damaged mitochondria are utilized [46]. Some studies demonstrated that in addition to

кислоты, глюкоза) с последующим нарушением функции дыхательной цепи [28], разобщению тканевого дыхания и гиперпродукции АФК [34]. Весомым доказательством в пользу этого факта, является то, что использование митохондриальных антиоксидантов у животных предотвращает активацию некоторых протеолитических систем и уменьшает выраженность морфологических изменений диафрагмальных волокон при длительной ИВЛ [35]. В связи с этим, на сегодняшний момент, ведущая роль в развитии окислительного стресса отводится именно митохондриальной дисфункции [4, 36, 37]. Принимая во внимание то, что биомаркеры окислительного повреждения волокон диафрагмы у крыс обнаруживались уже через 6 часов проведения ИВЛ, можно сделать вывод, что окислительный стресс развивается крайне быстро [32].

Развитие окислительного стресса приводит к формированию характерных морфофункциональных изменений, вследствие угнетения активности основных каскадов синтеза белка [38, 39], а также активации основных внутриклеточных протеолитических систем — кальпаиновой [40], каспазной [41, 42], убиквитин-протеасомной [43], аутофагально-лизосомальной [44–46] уже после 12 часов ИВЛ. Значение вклада каждой из протеолитических систем остается предметом для споров, однако их активация, в том числе и взаимная, приводит к снижению мышечной массы диафрагмы и развитием ее сократительной дисфункции [4]. Наиболее неоднозначна роль аутофагии. Некоторые авторы полагают, что на ранних этапах развития ИИДЛ, аутофагия может являться защитным механизмом, утилизирующим поврежденные митохондрии [46]. В некоторых работах было показано, что помимо активации протеолитических систем, АФК снижают чувствительность сократительных белков к ионам кальция [4].

Угнетение синтеза белка может усугублять морфологические изменения в течение нескольких дней или недель ИВЛ, но в связи с тем, что клинические проявления дисфункции диафрагмы, по разным данным, возникают уже после 12-24 часов от начала ИВЛ, активация протеолиза, по-видимому, играет в ее патогенезе значимую роль [2], а морфофункциональные проявления развиваются, главным образом, вследствие увеличения активности протеолиза.

Точкой приложения активированных протеолитических систем являются структурные и сократительные компоненты саркомера: актин, миозин, титин, небулин [48, 49]. В экспериментальных работах была показана последовательность действия протеолитических систем — вначале происходит разрушение актин-миозиновых комплексов (сократительный аппарат) под действием активных каспаз в сочетании с повреждением титина и небулина (структурных белков) активированными кальпаинами [40, 41]. Поврежденные

activation of proteolytic systems, ROS reduced the sensitivity of contractile proteins to calcium ions [4].

The inhibition of protein synthesis may exacerbate morphological changes within a few days or weeks of ventilation, but due to the fact that clinical manifestations of diaphragm dysfunction, according to various data, occur 12–24 hours after the beginning of ventilation, the activation of proteolysis, apparently, significantly contributes to its pathogenesis [2], and morphofunctional manifestations develop mainly due to the increased activity of proteolysis.

The structural and contractile components of the sarcomere are the point of application of activated proteolytic systems: actin, myosin, titin, and nebulin [48, 49]. Experimental works demonstrated the sequence of action of the proteolytic systems: at first, the destruction of actin-myosin complexes (contractile apparatus) under the action of active caspases in combination with damage of titin and nebulin (structural proteins) by activated calpains takes place [40, 41]. Damaged sarcomere proteins (including those damaged by ROS) are utilized by the ubiquitin-proteasomal and autophagal-lysosomal systems [45, 46].

According to some data, the sudden resumption of load on the muscle tissue after a long period of inactivity (so-called «breakthrough diaphragmatic activity») may be accompanied by damage of muscle fibers and may increase the severity of changes in the respiratory muscles after a fast switching of a patient to spontaneous breathing after a long period of ventilation [50].

Ultrastructural damage of the contractile apparatus of sarcomeres leads to impairment of contraction of the diaphragm muscle fibers, i.e. the development of contractile dysfunction [51].

### Effect of Proinflammatory Cytokines and Signaling Systems

Several authors demonstrated that the oxidative stress leads to activation of the NF- $\kappa$ B [52] and JAK/STAT [53] signal pathways, but their contribution to the development of diaphragm damage has not been studied well to date. A group of researchers under the leadership of W. J. M. Schellekens described an increase in the concentrations of interleukin-6 and -1 $\beta$ , tumor necrosis factor alpha, and the activation of type 4 Toll-like receptors (TLR-4) in myocytes of diaphragm after a long-term ventilator. The authors believe that activation of TLR-4 may be a common mechanism for ventilator-induced and sepsis-induced diaphragm dysfunction [54]. According to other data, the NF- $\kappa$ B signal pathway can also be a connecting link. [55]. In addition, changes in the expression of VEGF (vascular endothelial growth factor) and HIF-1a (hypoxia-inducible factor 1a) were detected in the diaphragm fibers, but their impact on the pathogenesis of VIDD has not been determined to date [56].

Summing up the discussion of the pathogenesis of the VIDD, it should be noted that despite the over-

(в том числе под действием АФК) белки саркомера утилизируются убиквитин-протеасомной и аутофагально-лизосомальной системами [45, 46].

По некоторым данным, внезапное возобновление нагрузки на мышечную ткань после длительного периода бездействия (так называемая — «break-through diaphragmatic activity» — «прорывная» активность диафрагмы) может сопровождаться повреждением мышечных волокон и усиливать выраженность изменений дыхательных мышц при поспешном переводе пациента на самостоятельное дыхание после длительного периода ИВЛ [50].

Ультраструктурное повреждение сократительного аппарата саркомеров приводит к нарушению процесса сокращения мышечных волокон диафрагмы — развитию сократительной дисфункции [51].

### **Влияние провоспалительных цитокинов и сигнальных систем**

В работах некоторых авторов продемонстрировано, что окислительный стресс приводит к активации сигнальных путей Nf-kB [52] и JAK/STAT [53], однако их роль в развитии диафрагмального повреждения остается изученной не до конца. Группой исследователей под руководством W. J. M. Schellekens было описано увеличение концентраций интерлейкина-6 и  $-1\beta$ , фактора некроза опухоли альфа и активация Toll-like рецепторов 4-го типа (TLR-4) в миоцитах диафрагмы при длительной ИВЛ. Авторы полагают, что активация TLR-4 может являться общим механизмом для ИВЛ-индуцированной и сепсис-индуцированной диафрагмальной дисфункции [54]. По другим данным, связующим звеном может также являться Nf-kB-сигнальный путь. [55]. Также в волокнах диафрагмы были выявлены изменения в экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor) и HIF-1a (hypoxia-inducible factor 1a), однако их влияние на патогенез VIDД на сегодняшний момент не определено [56].

Подводя итог обсуждению патогенеза ИИДД, стоит отметить, что, несмотря на преобладающее количество данных, описавших влияние окислительного стресса и протеолиза в волокнах диафрагмы, нельзя исключить и другие механизмы развития дисфункции диафрагмы [57, 58].

### **Клинические проявления ИИДД**

С физиологической точки зрения, диафрагмальная дисфункция есть не что иное, как невозможность создания диафрагмой, вследствие различных причин, необходимого инспираторного давления для адекватного осуществления спонтанной вентиляции [59]. Клинически слабость дыхательной мускулатуры может проявляться как уменьшением дыхательного объема, так и увеличением частоты дыхания и времени вдоха, при этом может отмечаться дискоординация работы дыха-

тельной мускулатуры. Учитывая огромное количество данных, описывающих влияние окислительного стресса и протеолиза в волокнах диафрагмы, мы не можем исключить другие механизмы развития дисфункции диафрагмы [57, 58].

### **Clinical Manifestations of VIDД**

С физиологической точки зрения, диафрагмальная дисфункция есть не что иное, как невозможность создания диафрагмой необходимого инспираторного давления для адекватной спонтанной вентиляции из-за различных причин [59]. Клинически слабость дыхательных мышц может проявляться как уменьшением дыхательного объема и увеличением частоты дыхания и времени вдоха, при этом может отмечаться дискоординация работы дополнительных дыхательных мышц при акте дыхания [60].

Основным критерием диагностики дисфункции диафрагмы является невозможность переключить пациента на спонтанное дыхание, если нет других причин, объясняющих необходимость продления МВ. Поэтому, только после исключения наиболее вероятных причин дисфункции диафрагмы необходимо рассмотреть вопрос о том, является ли это последствием механической вентиляции.

### **Differential Diagnosis**

С точки зрения дифференциальной диагностики, дисфункция диафрагмы, индуцированная вентилатором, является диагнозом исключения. Развитие этого феномена может быть заподозрено, если после периода механической вентиляции, у пациента наблюдается слабость дыхательных мышц, в то время как другие возможные причины слабости исключены. В то же время, необходимо учитывать, что VIDД может усугубить существующее повреждение диафрагмы другой этиологии.

Например, кардиохирургические вмешательства являются наиболее частой причиной послеоперационного паралича диафрагмы из-за прямой механической (при изоляции внутренней грудной артерии) или тепловой (при холодовой кардиopleгии) травмы диафрагмы. В большинстве случаев, паралич диафрагмы после кардиохирургии является односторонним, но двусторонний паралич также возможен [61].

Любые длительные хирургические вмешательства, связанные с длительной механической вентиляцией, могут привести к развитию VIDД в послеоперационный период [62]. Дифференциальная диагностика между повреждением диафрагмы и VIDД может проводиться с помощью электромиографии (ЭМГ): в первом случае, нарушения происходят на уровне мышечных волокон, а проводимость импульса по диафрагме остается нормальной [62].

Согласно литературе, сепсис, включая его ранние стадии развития [63], является независимым фактором, оказывающим негативное влияние на структурное и функциональное состояние диафрагмы. В. Jung et al. описали, что развитие сепсиса у пациентов на МВ привело к двукратному увеличению атрофии и слабости диафрагмы [64]. Учитывая тот факт, что слабость диафрагмы может

тельных мышц и/или участие в акте дыхания дополнительной дыхательной мускулатуры [60].

Первичная диагностика диафрагмальной дисфункции основывается на невозможности перевести пациента на самостоятельное дыхание при условии отсутствия какой-либо другой причины, объясняющей необходимость продления ИВЛ. В связи с этим, только после того, как самые вероятные причины диафрагмальной дисфункции будут исключены, необходимо задуматься, не является ли она следствием механической вентиляции.

### Дифференциальная диагностика

С позиций дифференциальной диагностики, ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы является диагнозом исключения. Заподозрить развитие этого явления можно в случае, если после периода принудительной ИВЛ у пациента возникает слабость дыхательной мускулатуры, при этом другие возможные причины сократительной слабости исключены. В то же время, необходимо учитывать, что ИИДД может утяжелять уже имеющееся повреждение диафрагмы иной этиологии.

Так, например, кардиохирургические вмешательства являются наиболее частой причиной послеоперационного паралича диафрагмы в связи с прямым механическим (при выделении внутренней грудной артерии) или термическим (холодовая кардиоплегия) повреждением диафрагмального нерва. В большинстве случаев парез диафрагмы после кардиохирургического вмешательства является односторонним, но также возможно и двустороннее повреждение [61].

Продолжительные хирургические вмешательства любого профиля, связанные с проведением длительной принудительной ИВЛ, могут быть чреватые развитием ИИДД в послеоперационном периоде. Дифференциальную диагностику повреждения диафрагмального нерва и ИИДД можно провести с использованием электронейромиографии (ЭНМГ): в первом случае нарушения возникают в мышечных волокнах, а проводимость импульса по диафрагмальному нерву остается в норме [62].

По данным литературы, сепсис, в том числе и на начальных этапах развития [63], является независимым фактором, оказывающим негативное влияние на структурно-функциональное состояние диафрагмы. В. Jung et al. описали, что развитие сепсиса у пациентов на ИВЛ приводит к двухкратному усилению атрофии и сократительной слабости диафрагмы [64]. Учитывая и тот факт, что сократительная слабость диафрагмы может развиваться вследствие кардиогенного шока [65], некоторыми исследователями предлагается расценивать ее как проявление синдрома полиорганной недостаточности после критических состояний [63].

У больных, находящихся на лечении в ОРИТ, наблюдается высокий риск развития полинейропа-

develop due to cardiogenic shock [65], some researchers suggest to consider it a manifestation of multi-organ failure syndrome after critical conditions [63].

Patients the ICU are at a high risk of developing critical illness polyneuropathy and myopathy, which are united in a concept of ICUAW (Intensive Care Unit Acquired Weakness) in the Western literature [66, 67]. Muscular dysfunction developed at the same time affects not only peripheral skeletal muscles but also the diaphragm, increasing its contractile weakness [67].

The above factors may affect the duration of the MV and reduce the likelihood of a successful weaning of the patient from respiratory support.

### Effect of Drugs

Some of the drugs widely used in the ICU can have a negative impact on the structural and functional state of the diaphragm.

### Inhalation Anesthetics/Hypnotics

Sevoflurane is widely used in anesthesiology as an inhalation anesthetic with an organ protective effect, which is achieved during pre-ischemic and post-ischemic preconditioning [68]. However, its effect on the structure and function of the diaphragm remained unclear. Results of a study carried out by T. Breuer et al. demonstrated that the use of sevoflurane (at a dose of 1 MAC) led to the development of contractile weakness of the diaphragm in rats, as well as the activation of signal pathways of atrophy in the absence of signs of oxidative stress during both MV and spontaneous ventilation [69]. Similar data were obtained by X. J. Zhang et al. when using propofol in patients during the anesthetic support [70]. T. Breuer et al. demonstrated that dexmedetomidine does not affect the severity of oxidative stress, proteolysis and diaphragm atrophy, but significantly reduces its contractile strength [71]. For a deeper understanding of the effect of the described drugs on the function of the diaphragm, as well as the development of protocols for their use in the ICU, further research is necessary, but the available results can already have a practical application.

### Muscle Relaxants

An experimental study carried out by D. Testelmans et al. demonstrated that the use of rocuronium increased the severity of the VIDD after a 24-hour ventilation, while cisatracurium had no significant effect on the function of the diaphragm [72, 73].

### Glucocorticosteroids (GCS)

According to some data, GCS (regardless of the dose) can worsen the function of the diaphragm in animals with prolonged ventilation in various modes [74, 75]. However, a group led by K. Maes described that the use of im methylprednisolone (30 and 80 mg/kg/day) in rats prevented the development of the



тии и миопатии критических состояний, объединяемых в западной литературе в понятие ICUAW (Intensive Care Unit Acquired Weakness – слабость, приобретенная в отделении интенсивной терапии) [66, 67]. Развивающаяся при этом мышечная дисфункция помимо периферической скелетной мускулатуры затрагивает и диафрагму, усиливая ее сократительную слабость [67].

Описанные выше факторы могут оказывать влияние на длительность ИВЛ, а также снижать вероятность успешного отлучения пациента от респираторной поддержки.

### **Влияние лекарственных препаратов**

Некоторые из широко используемых в ОРИТ препаратов способны оказывать негативное воздействие на структурно-функциональное состояние диафрагмы.

### **Ингаляционные анестетики/гипнотики**

Севофлюран является широко применяемым в анестезиологии ингаляционным анестетиком с органопротективным эффектом, который достигается во время пре- и пост-ишемического preconditionирования [68]. Однако его влияние на структуру и функцию диафрагмы оставалось ясным не до конца. Результаты исследования T. Breuer et al. показали, что применение севофлурана (в дозе 1 МАК) приводит к развитию сократительной слабости диафрагмы у крыс, а также активации сигнальных путей атрофии на фоне отсутствия признаков окислительного стресса как при ИВЛ, так и при спонтанной вентиляции [69]. Подобные данные были получены X. J. Zhang et al. при использовании пропофола у пациентов во время анестезиологического пособия [70]. T. Breuer et al. продемонстрировали, что дексмететомидин не влияет на выраженность окислительного стресса, протеолиза и атрофии диафрагмы, но при этом значительно снижает ее сократительную силу [71]. Для более глубокого понимания влияния описанных препаратов на функцию диафрагмы, а также разработки протоколов их применения в ОРИТ необходимы дальнейшие исследования, однако имеющиеся результаты уже сейчас могут иметь практический смысл.

### **Миорелаксанты**

В экспериментальном исследовании D. Testelmans et al. было показано, что применение рокурония усиливает выраженность ИИДД при 24-часовой ИВЛ, в то время как цисатракурий не оказывает значимого влияния на функцию диафрагмы [72, 73].

### **Глюкокортикостероиды (ГКС)**

По одним данным, ГКС (независимо от дозы) способны ухудшать функцию диафрагмы у живот-

ВИДД after a long-term ventilation [76]. It is interesting that the use of low doses (5 mg/kg) only worsened the structural and functional state of the diaphragm, even more than mechanical ventilation alone [77]. The published data do not allow to make an unambiguous conclusion about the influence of GCS on the structural and functional state of the diaphragm, which requires further scientific research.

### **Diagnostic Methods**

To assess the state of the respiratory muscles during patient's spontaneous breathing through the endotracheal or tracheostomy tube, one can use the RSBI index (Rapid Shallow Breathing Index), calculated as a ratio of the respiratory rate to the respiratory volume in liters. According to the literature, values of RSBI <100 indicate the patient's readiness to stop the respiratory support [78].

In some modern respirators, there are built-in instruments for assessing the status of respiratory muscles during the mechanical ventilation using MIP indicators (Maximal Inspiratory Pressure) and P0.1 (occlusion pressure at 0.1 second) [78]. It should be understood that these parameters allow to evaluate the function of all respiratory muscles, but not the diaphragm alone.

At the same time, the possibility of monitoring of the transdiaphragmatic pressure both during spontaneous breathing (Pdi) and during electric or magnetostimulation of n.phrenicus (TwPdi) is described [78, 79]. At present, according to the recommendations of the American Thoracic Society, the diaphragm dysfunction is determined at aTwPdi drop of <11 mm Hg [62]. However, the measurement of these parameters requires specialized balloon probes, which are not always available in routine practice. According to A. C. Watson et al., pressure measured at stimulation of n.phrenicus directly in tracheostomy or endotracheal tube (TwPtr – twitch tracheal airway pressure) in the absence of expressed restrictive disorders may be used for an indirect assessment of the diaphragm function [80].

In addition, the diaphragm excursion can be evaluated using such techniques as radioscopy, radiography, and MR imaging [78, 81]. It should be added that radiation imaging techniques have significant technical limitations for routine use in clinical practice, as well as low specificity [79], for example, in cases when a high position of the cupula of diaphragm is due to pneumonia and/or lung atelectasis [78].

Special attention in the literature is paid to the monitoring of the electric activity of the diaphragm (EAdi) using intraesophageal sensors in accordance with a «NAVA» technique (neurally-adjusted ventilatory assist) («MAQUET Holding B. V. & Co. KG», Germany). Among the effects of this mode, the literature described the improvement of patient's synchronization with the respirator [82], the possibility of evaluating the contractile function of the diaphragm at the level of the EAdi, which according to researchers

ных при длительной ИВЛ в различных режимах [74, 75]. Однако, группой под руководством К. Маес было описано, что применение метилпреднизолона (30 и 80 мг/кг/день в/м) у крыс предупреждает развитие ИИДД при длительной ИВЛ [76]. Интересно, что применение низких доз (5 мг/кг) только ухудшало структурно-функциональное состояние диафрагмы, даже в большей степени, чем просто принудительная вентиляция [77]. Опубликованные данные не позволяют сделать однозначный вывод касательно влияния ГКС на структурно-функциональное состояние диафрагмы, что требует дальнейшего научного поиска.

### Методы диагностики

Для оценки состояния дыхательных мышц в процессе самостоятельного дыхания пациента через эндотрахеальную или трахеостомическую трубку можно использовать индекс RSBI (Rapid Shallow Breathing Index — индекс частого поверхностного дыхания), рассчитываемый как отношение частоты дыхания к дыхательному объему в литрах. Значения RSBI <100, по данным литературы, говорят о готовности пациента к прекращению респираторной поддержки [78].

В некоторых современных респираторах встроены инструменты оценки состояния дыхательных мышц в процессе вспомогательной вентиляции легких с помощью показателей MIP (Maximal Inspiratory Pressure — максимальное давление вдоха) и P0.1 (окклюзионное давление 0,1 секунды вдоха) [78]. Необходимо понимать, что данные показатели позволяют оценивать функцию всех дыхательных мышц, но не изолированно диафрагмы.

Вместе с тем, описывается возможность мониторинга трансдиафрагмального давления как при спонтанном дыхании (Pdi) [78], так и во время электро- или магнестимуляции *p.phrenicus* (TwPdi) [78, 79]. В настоящий момент, по рекомендациям Американского Торакального общества, диафрагмальная дисфункция определяется при снижении TwPdi <11 мм рт. ст. [62]. Однако, для измерения данных показателей требуется наличие специализированных балонных зондов, что не всегда доступно в рутинной практике. По данным А. С. Watson et al. для косвенной оценки функции диафрагмы можно использовать давление, измеренное при стимуляции *p.phrenicus* напрямую в трахеостомической или эндотрахеальной трубке (TwPtr — twitch tracheal airway pressure), при отсутствии у пациента выраженных рестриктивных нарушений [80].

Кроме того, экскурсия диафрагмы может быть оценена с помощью таких методик как рентгеноскопия, рентгенография, МР-визуализация [78, 81]. Нельзя не добавить, что лучевые методики визуализации имеют значительные технические ограничения для рутинного использования в клинической практике, а также низкую специфич-

allows to increase the success of patient's weaning from the respirator [83, 84]. M. Dres and A. Demoule describe the possibility of calculating the  $V_t / E_{Adi}$  index to assess the ability of the diaphragm to «convert» the respiratory drive into the respiratory volume. Its high values indicate that the patient achieved the target  $V_t$  at a relatively low  $E_{Adi}$ , while its low values indicate the impossibility of providing adequate alveolar ventilation due to the diaphragm dysfunction [59].

According to R. Di Mussi et al., application of NAVA after a long-term MV is able to improve the function of the diaphragm in comparison with PSV (pressure support ventilation) [85].

### Ultrasound Diagnosis of VIDD

At present, only sonography combining the usability, low cost and the possibility of a daily bedside use is the method of choice for evaluating the function of the diaphragm in the ICU.

For the first time, data showing the potential of sonography in diagnosis of the VIDD were published by H. B. Grosso et al. [86]. The authors described a 6% reduction in the thickness of the diaphragm muscle layer for each day on ventilator. T. Schepens et al. demonstrated that the diaphragm thickness begins to decrease after 24 hours of ventilation, reaching a maximum on the 3rd day [87]. The linear relationship between the duration of respiratory support and the decrease in the thickness of the diaphragm was demonstrated by M. Zamboon et al. [88].

The diaphragm can be assessed the respiratory excursion can be evaluated using the standard M-mode through the acoustic windows of the lower intercostal spaces and under the xiphoid process. At the same time, it is proposed to consider the reduction of the diaphragm excursion by less than 25 mm a manifestation of the contractile weakness [89]; but according to M. Umbrella et al. this parameter should be considered in patients during attempts of spontaneous breathing only and not during mechanical ventilation [90]. S. Spadaro et al. s proposed to use the D-RSBI index (diaphragmatic-RSBI), calculated as a ratio of the respiration rate to the absolute value of the diaphragm excursion measured by sonography. According to the authors, the value of D-RSBI <1.3 may be a predictor of a successful weaning from the respirator [91].

A group of researchers under the leadership of G. Ferrari developed the DTF index (Diaphragm thickness fraction) to assess its functional state and readiness of the patient for weaning from the ventilator [93]. The index is calculated using the following formula:

$$\text{DTF} = \left( \frac{\text{Thickness at the end of inhalation} - \text{Thickness at the end of exhalation}}{\text{Thickness at the end of exhalation}} \right) \times 100\%$$

The data obtained by the authors demonstrated that in patients successfully weaned from the respira-

ность. Например, в случаях, когда высокое стояние купола диафрагмы обусловлено пневмонией и/или ателектазом легкого [78].

Отдельное внимание в литературе уделяется мониторингу электрической активности диафрагмы (EAdi) с использованием внутрипищеводных датчиков по методике «NAVA» (neurally-ajusted ventilatory assist) («MAQUET Holding B.V. & Co. KG», Германия). Среди эффектов данного режима в литературе описываются улучшение синхронизации пациента с респиратором [82], возможность оценки сократительной функции диафрагмы по уровню EAdi, что по мнению исследователей позволяет увеличить успешность отлучения пациента от респиратора [83, 84]. В работе М. Dres и А. Demoule описывается возможность расчета индекса  $V_t / EAdi$  для оценки способности диафрагмы «конвертировать» респираторный драйв в дыхательный объем. Высокие значения показателя говорят о достижении пациентом целевого  $V_t$  при относительно низкой EAdi, в то время как его низкие значения указывают на невозможность обеспечения адекватной альвеолярной вентиляции вследствие диафрагмальной дисфункции [59].

По данным R. Di Mussi et al., применение NAVA после длительной принудительной ИВЛ, способно улучшать функцию диафрагмы в сравнении с PSV (pressure support ventilation – вентиляция с поддержкой давлением) [85].

### Ультразвуковая диагностика ИИДД

В настоящий момент, лишь УЗИ, сочетающее в себе простоту использования, невысокую стоимость и возможность ежедневного прикроватного использования, является методом выбора для оценки функции диафрагмы в ОРИТ.

Впервые данные, показавшие возможности УЗИ в диагностике ИИДД были опубликованы в исследовании Н. В. Grosu et al. [86]. Авторы описали уменьшение толщины мышечного слоя диафрагмы на 6% за каждые сутки проведенные пациентом на ИВЛ. Т. Schepens et al. показали, что толщина диафрагмы начинает уменьшаться уже после 24 часов ИВЛ, достигая максимума на 3-и сутки [87]. Линейную зависимость между длительностью респираторной поддержки и уменьшением толщины диафрагмы показали М. Zamboon et al. [88].

Используя стандартный М-режим УЗИ, можно обследовать диафрагму и оценить дыхательную экскурсию через акустические окна нижних межреберных промежутков и под мечевидным отростком. При этом, уменьшение величины экскурсии диафрагмы менее 25 мм предлагается расценивать как проявление сократительной слабости [89], однако по данным М. Umbrello et al. данный показатель следует рассматривать у пациентов исключительно во время попыток самостоятельного дыхания, а не при вспомогательной вентиляции [90]. S. Spadaro et al. предложили использовать индекс D-RSBI

tor DTF values were significantly higher than those in patients requiring the prolongation of ventilation. The authors believe that  $DTF > 36\%$  may be a critical point that determines the success of withdrawal of the respiratory support [92]. In a study of E. Di Nina et al., 88% of 49 patients successfully weaned from the respirator had  $DTF \geq 30\%$  [93].

A widespread introduction of sonography in the ICU allowed to develop not only new parameters for assessing the function of the diaphragm, but also to modify the existing ones. For example, in the work published by P. Pirompanich and S. Romsaiyut, a combined use of RSBI and DTF indices has greatly increased the sensitivity of these parameters to predict successful weaning of patients from the respirator [94].

The possibility of a daily bedside ultrasound monitoring of the structural and functional state of the diaphragm was described by E. C. Goligher et al. [95]. The authors showed that both the decrease and increase in the thickness of the diaphragm was associated with low DTF values, i.e. with the development of contractile dysfunction. Among the potential causes of the increased thickness of the diaphragm, the authors describe its inflammatory or hydrostatic edema. At that, the reduction of the diaphragm contractile activity while using forced modes of ventilation or pressure support ventilation in the PSV mode have been described [96]. To answer the question how the increase in the thickness of the diaphragm is related to its contractile dysfunction, sonography should be combined with a morphological examination of the diaphragm, according to T. Vassilakopoulos [97].

Therefore, sonography capable of assessing the mobility of the diaphragm is the most accessible and informative method of diagnosis of the VIDD for clinicians, which allows to obtain indirect, but available parameter, which in the absence of other possible causes of the diaphragm weakness confirms the VIDD. The cause for its development should be determined based on the data from patient's medical history, clinical presentation, and findings of additional tests.

Unsuccessful attempts of weaning from the ventilator are observed in 20% of patients, and the time spent on weaning procedure may take up to 40% of the total time spent by the patient on ventilator [98, 99]. In this regard, the issue of prevention and correction of the VIDD is extremely urgent.

### Possible Ways of Prevention and Treatment

Although over recent years our knowledge about the pathogenesis of the VIDD has been significantly expanded, there is still no single approach to prevention and treatment of patients with this syndrome. Therefore, methods which although are not a generally accepted standard but have a reasonable pathophysiological base confirmed by experimental studies will be discussed below.

(diaphragmatic-RSBI), рассчитываемый как отношение частоты дыхания к абсолютному значению экскурсии диафрагмы, измеренной с помощью УЗИ. По мнению авторов, значение D-RSBI < 1,3 может являться предиктором успешного отлучения от респиратора [91].

Группа исследователей под руководством G. Ferrati разработала индекс DTF (Diaphragm thickness fraction – фракция уменьшения толщины диафрагмы) для оценки ее функционального состояния и готовности пациента к отлучению от аппарата ИВЛ [93]. Расчет индекса производится по формуле:

$$\text{DTF} = \left( \frac{\text{Толщина в конце вдоха} - \text{Толщина в конце выдоха}}{\text{Толщина в конце выдоха}} \right) \times 100\%.$$

Полученные авторами данные продемонстрировали, что, у пациентов, успешно отлученных от респиратора значения DTF были достоверно выше, нежели у пациентов, потребовавших продолжения ИВЛ. Авторы полагают, что значение DTF > 36% может являться критической точкой, определяющей успешность прекращения респираторной поддержки [92]. В исследовании E. DiNino et al. из 49 успешно отлученных пациентов 88% пациентов имели DTF ≥ 30% [93].

Широкое внедрение УЗИ в ОРИТ, позволило разработать не только новые показатели оценки функции диафрагмы, но и модифицировать имеющиеся. Так, в работе, опубликованной P. Pigramanich и S. Romsaiyut, совместное использование индексов RSBI и DTF значительно увеличивало чувствительность этих показателей прогноза успешного отлучения пациентов от респиратора [94].

Возможность ежедневного прикроватного УЗИ мониторинга структурно-функционального состояния диафрагмы была описана E. C. Goligher et al. [95]. Авторы показали, что как уменьшение, так и увеличение толщины диафрагмы ассоциировано с низкими значениями DTF, т. е. с развитием сократительной дисфункции. Среди потенциальных причин увеличения толщины диафрагмы авторами описываются ее воспалительный или гидростатический отек. При этом было описано уменьшение сократительной активности диафрагмы при использовании принудительных режимов вентиляции или увеличении давления поддержки в режиме PSV [96]. Для ответа на вопрос, каким образом может быть связано увеличение толщины диафрагмы и ее сократительная дисфункция необходимо сочетать УЗИ с морфологическим исследованием диафрагмы, считает T. Vassilakopoulos [97].

Таким образом, для клиницистов наиболее доступной и информативной методикой диагностики ИИДД является возможность оценки подвижности диафрагмы с помощью простого ультразвукового исследования, благодаря чему

## Ventilation Modes and Training of the Respiratory Muscles

According to modern concepts, the use of ventilation modes that allow own contractile activity of the diaphragm can reduce the severity of the VIDD. C. S. Sassoon et al. demonstrated the advantages of such modes for maintaining the contractile strength of the diaphragm in comparison with forced ventilation [100]; at that, it was noted that the use of PEEP did not affect the development of VIDD regardless of the selected mode of ventilation [101].

A number of authors described the advantages of the PSV mode (pressure support) in the impact on the diaphragm during a prolonged mechanical ventilation [102, 103], but it should be kept in mind that a high inhalation pressure can have a negative impact on the respiratory muscles [96].

When comparing the effectiveness of PSV and NAVA modes after a period of controlled ventilation, it was demonstrated that the latter contributed to the improvement of the parameters of the diaphragm function, while in a group of patients with PSV these parameters did not change [85]. The use of the NAVA mode increases the chances of successful weaning from the MV, but its ability to inhibit oxidative stress, remodeling and muscle fiber atrophy requires further study.

In 2010, a study was conducted to assess the effect of the adaptive support ventilation (ASV) on the development of VIDD in piglets [104]. After 72 hours of forced ventilation, transdiaphragmal pressure decreased by 30%, and atrophy was observed in the diaphragm tissue, while ventilation in the ASV mode did not lead to such changes. However, no clinical studies describing the effect of this regimen on the function of the diaphragm have been conducted.

According to B. Jung et al., MV in a mode of moderate hypercapnia and respiratory acidosis may prevent the development of VIDD in animals, in comparison with MV maintaining normal values of PaCO<sub>2</sub> and pH. [105]. Similar results were also published by W. J. M. Schellekens et al. [106]. However, the applied value of these data should be evaluated in further clinical studies.

The understanding of the fact that MV can cause the diaphragm dysfunction has led to a concept of diaphragm-protective ventilation. The key point of this technique formulated by L. M. Heunks and C. Ottenhejm, is the fact that both insufficient and excessive inspiratory load on the respiratory muscles can have a negative impact on their function increasing patient's stay in the ICU due to irrational respiratory support [107].

According to some researchers, high-frequency oscillation of the chest with a special waistcoat may be a promising method of the respiratory therapy that has a positive effect on the function of the diaphragm in the case of a long-term ventilation which previously showed its effectiveness in the treatment of various

можно получить хотя и косвенный, но доступный параметр, который при отсутствии других возможных причин развития слабости диафрагмы свидетельствует в пользу ИИДД. Причина ее развития должна определяться исходя из данных анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных исследований.

Неудачные попытки отлучения от ИВЛ наблюдаются у 20% пациентов, а время, затрачиваемое на процедуру отлучения, может занимать до 40% от общего времени, проведенного пациентом на ИВЛ [98, 99]. В связи с этим крайне остро стоит вопрос о профилактике и коррекции ИИДД.

### **Возможные пути профилактики и терапии**

Несмотря на то, что в последние годы сведения о патогенезе ИИДД существенно расширились, до сих пор не существует единого подхода к профилактике и рекомендаций по лечению пациентов с развитием данного синдрома. В связи с этим ниже будут обсуждаться методы, которые, хотя, не являются общепринятым стандартом, но имеют обоснованную патофизиологическую базу, подтвержденную экспериментальными исследованиями.

### **Режимы вентиляции и тренировка дыхательных мышц**

Согласно современным представлениям, применение режимов вентиляции, допускающих собственную сократительную активность диафрагмы способно уменьшать выраженность ИИДД. С.С. Sassoon et al. показали преимущества подобных режимов для сохранения сократительной силы диафрагмы в сравнении с принудительной вентиляцией [100], при этом было отмечено, что использование РЕЕР не влияет на развитие ИИДД независимо от выбранного режима ИВЛ [101].

Рядом авторов описаны преимущества режима PSV (поддержки давлением) в контексте воздействия на диафрагму при длительной ИВЛ [102, 103], однако необходимо иметь в виду, что высокие значения давления вдоха могут оказывать негативное влияние на дыхательную мускулатуру [96].

При сравнении эффективности режимов PSV и NAVA после периода контролируемой ИВЛ было показано, что последний способствовал улучшению параметров функции диафрагмы, в то время, как в группе пациентов с PSV эти показатели не изменились [85]. Использование режима NAVA увеличивает шансы на успешное отлучение от ИВЛ, но его способность тормозить развитие окислительного стресса, ремоделирования и атрофии мышечных волокон требует дальнейшего изучения.

В 2010 году было проведено исследование по изучению адаптивной поддерживающей вентиляции (ASV) на развитие ИИДД у поросят [104]. После 72 часовой принудительной ИВЛ трансдиа-

фрагмы. To confirm this hypothesis, further research is needed [108].

### **Non-Ventilation Therapy. Drug Therapy: Antioxidants and Proteolysis Inhibitors, «Inotropic» Support**

Taking into account the fact that oxidative stress is an extremely important and initial link in the pathogenesis of the VIDD and the activation of proteolysis supports the process of impairment of the diaphragm function, the use of antioxidants and proteolytic system inhibitors as a drug therapy seems justified [109]. At the same time, there are data from a study carried out by the group of K. P. Howe et al. that show the effectiveness of the clinical use of antioxidants to reduce the duration of MV [110]. It should be remembered that at present there is no reliable evidence confirming the fact that the positive effects achieved by such therapy are the results of a specific action of these drug groups.

A direct influence on the contractility of the respiratory muscles may be another possible strategy to increase the muscular strength of the diaphragm. W-Y. Kim et al. described improvement of diaphragm contractile activity in patients with diagnosed VIDD using theophylline; but data from large studies confirming the clinical efficacy of theophylline have not been published to date [111].

In order to influence the contractile function of the respiratory muscles, calcium sensitizers can be used, in particular, levosimendan, capable of having a positive inotropic effect on the diaphragm in animals [112, 113]. In 2012, J. Doorduyn et al. published a clinical study assessing the effect of levosimendan on the diaphragm contractility [114]. At that, it was found that the contractile function of the diaphragm in patients who underwent the drug infusion was higher than that in the reference group. Therefore, the use of levosimendan is a promising approach in the fight against contractile dysfunction of the diaphragm, but further clinical trials are needed, in particular, a study of its effects during weaning from MV.

### **Non-Drug Therapy: Electrical Stimulation of the Diaphragm**

Information about the positive effect of electrical stimulation on the structure and function of the diaphragm during a long-term ventilation appeared as early as in 1999. The authors described the use of an implanted bilateral stimulator of the phrenic nerve in a 49-year-old man with a spinal cord injury at the C2 level. It was concluded that the lack of contractile activity of the diaphragm led to its atrophy, which could be corrected by half-hour sessions of daily electrical stimulation of the phrenic nerve [115].

A number of experimental studies have shown a positive effect of stimulation of the phrenic nerve on the structural and functional state of the diaphragm of an-

фрагмальное давление снижалось на 30%, а в ткани диафрагмы наблюдались явления атрофии, в то время как вентиляция в режиме ASV не приводила к подобным изменениям. Однако, клинических исследований, описывающих влияние данного режима на функцию диафрагмы, не проводилось.

По данным В. Jung et al., проведение ИВЛ в режиме умеренной гиперкапнии и респираторного ацидоза, вероятно, способно предупреждать развитие ИИДД у животных, в сравнении с ИВЛ, поддерживающей нормальные значения  $\text{PaCO}_2$  и pH. [105]. Подобные результаты опубликовали также W. J. M. Schellekens et al. [106]. Однако, прикладная ценность этих данных должна оцениваться в дальнейших клинических исследованиях.

Понимание того факта, что ИВЛ может являться причиной развития диафрагмальной дисфункции, привело к формированию концепции диафрагма-протективной вентиляции легких. Ключевым моментом данной методики, сформулированной L. M. Neunke и C. Ottenheim, является тот факт, что как недостаточная, так и чрезмерная инспираторная нагрузка на дыхательные мышцы, вследствие нерациональной респираторной поддержки, может оказывать негативное влияние на их функцию, увеличивая время пребывания пациентов в ОРИТ [107].

По мнению некоторых исследователей, перспективным методом респираторной терапии, положительно влияющим на функцию диафрагмы при длительной ИВЛ может явиться высокочастотная осцилляция грудной клетки с помощью специального жилета, ранее показавшая свою эффективность при лечении различных заболеваний легких. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования [108].

### **Невентиляционная терапия. Медикаментозное воздействие: антиоксиданты и ингибиторы протеолиза, «инотропная» поддержка**

Принимая во внимание тот факт, что оксидативный стресс является крайне значимым и инициальным звеном патогенеза ИИДД, а активация протеолиза поддерживает процесс нарушения функции диафрагмы, использование антиоксидантов и ингибиторов протеолитических систем в качестве медикаментозной терапии кажется оправданным [109]. При этом имеются данные исследования группы К. Р. Howe et al., показавшие эффективность клинического применения антиоксидантов для сокращения длительности ИВЛ [110]. Необходимо помнить, что на данный момент нет достоверных аргументов в пользу того, что положительные эффекты, достигаемые подобной терапией, являются результатом специфического действия препаратов данных групп.

Другой возможной стратегией, направленной на увеличение мышечной силы диафрагмы, может

быть стимуляция диафрагмы [116, 117]. В частности, исследование, проведенное T. Breuer et al. продемонстрировало, что двусторонняя стимуляция диафрагмы во время глубокой седации позволила достичь адекватной вентиляции в режиме PSV, улучшив метаболические параметры диафрагмы [118].

В 2014 г. B. Ahn et al. опубликовали результаты исследования, демонстрирующие, что интраоперативная электрическая стимуляция диафрагмы может увеличить сократительную силу диафрагмы у пациентов в послеоперационном периоде [119]. Другие авторы описали положительные эффекты интраоперативной стимуляции диафрагмы (включая использование регулярного кардиостимулятора [120]) на развитие окислительного стресса и сократительной силы диафрагмы [121].

Возможность интраоперативного размещения временных электродов для стимуляции диафрагмы и электромиографии у послеоперационных пациентов во время абдоминальных или торакальных вмешательств была описана в исследовании R. P. Onders et al. Авторы считают, что установка временных электродов у пациентов с высоким риском длительной вентиляции может быть ценным инструментом для предотвращения развития послеоперационной дисфункции диафрагмы, а также для снижения стоимости лечения «трудно-отлучаемых» пациентов [122].

Согласно мнению экспертов, ведущими направлениями будущей работы являются определение показаний и противопоказаний к данной процедуре.

## **Conclusion**

The VIDD is a specific complication of MV which has been confirmed in both clinical and experimental studies.

Since 30–80% of patients in the ICU require mechanical respiratory support and even 6–8 hours of mechanical lung ventilation can contribute to the development of a significant weakness of the diaphragm, it can be concluded that the VIDD is an extremely urgent problem in most patients.

Oxidative stress, proteolysis, mitochondrial dysfunction, as well as passive overdistension of the diaphragm fibers contribute greatly to the pathogenesis of VIDD.

A typical clinical presentation allowing to suspect the development of the VIDD is a situation when an attempt to switch a patient to spontaneous breathing has failed and other possible causes are ruled out.

Sonography is the most informative and accessible method of diagnosis of the VIDD, which allows a bedside, non-invasive and repeated examination of the structural and functional state of the diaphragm (contractility and thickness).

Although there have been no standards for the management of patients with confirmed VIDD developed to date, an attempt to preserve spontaneous breathing or the use of the latest auxiliary ventilation modes seems to be the most promising approach. However, these approaches do not fully solve the problem and require further clinical trials.

быть воздействие непосредственно на сократимость дыхательной мускулатуры. W.-Y. Kim et al. описали улучшение сократительной активности диафрагмы у пациентов с диагностированной ИИДД при применении теофиллина, однако данных крупных исследований, подтвердивших клиническую эффективность теофиллина на данный момент не опубликовано [111].

С целью влияния на сократительную функцию дыхательной мускулатуры можно использовать и кальциевые сенситайзеры, в частности, левосимендан, способный, оказывать положительный инотропный эффект на диафрагму у животных [112, 113]. В 2012 году J. Doorduyn et al. опубликовали клиническое исследование по оценке эффекта левосимендана на сократимость диафрагмы [114]. При этом было установлено, что сократительная функция диафрагмы у пациентов, которым проводились инфузии препарата, была выше, чем в контрольной группе. Таким образом, использование левосимендана является многообещающим подходом в борьбе с сократительной дисфункцией диафрагмы, однако необходимы дальнейшие клинические испытания, в частности изучение его эффектов во время процедуры перевода с ИВЛ.

### **Немедикаментозное воздействие: электростимуляция диафрагмы**

Сведения о положительном эффекте электростимуляции на структуру и функцию диафрагмы при проведении длительной ИВЛ появились еще в 1999 г. Авторами описано применение имплантированного двустороннего стимулятора диафрагмального нерва у 49-летнего мужчины с травмой спинного мозга на уровне С2. Был сделан вывод, что отсутствие сократительной активности диафрагмы приводит к ее атрофии, которая может быть нивелирована получасовыми периодами ежедневной электростимуляции диафрагмального нерва [115].

Ряд экспериментальных исследований показал положительное влияние стимуляции диафрагмального нерва на структурно-функциональное состояние диафрагмы животных [116, 117]. В частности, в исследовании T. Breuer et al. двусторонняя стимуляция диафрагмальных нервов, имитирующая спонтанное дыхание во время глубокой седации, позволила добиться адекватной вентиляции в режиме PSV, улучшив при этом метаболические показатели волокон диафрагмы [118].

В 2014 г В. Ahn et al. опубликовали результаты исследования, показавшего что интраоперационная электростимуляция способна увеличивать сократительную силу диафрагмы у пациентов в послеоперационном периоде [119]. Другими авторами описывалось положительное воздействие интраоперационной стимуляции диафрагмы (в том числе и с помощью

No convincing data on the clinical efficacy of a drug therapy of the VIDD have been obtained to date. The most promising methods of drug therapy described at present may include the use of calcium sensitizers and antioxidants.

Several publications demonstrated a positive effect of electric stimulation on the state of the diaphragm, and therefore it is necessary to develop clinical protocols of application of various variants of this technique.

Further search and substantiation of risk factors associated with the development of the VIDD, the development of optimal ventilation strategies, the development of physiotherapeutic and diagnostic methods, as well as the consolidation of the work of a multi-field team (neurologists, pulmonologists, anesthesiologists, resuscitation specialists, surgeons and others) can help in solving this problem.

штатного электрокардиостимулятора [120]) на развитие окислительного стресса и сократительной силы диафрагмы [121].

Возможность интраоперационной установки временных электродов для стимуляции диафрагмы и проведения электромиографии в послеоперационном периоде у пациентов во время абдоминальных или торакальных вмешательств было описано в исследовании R.P. Onders et al. Авторы полагают, что установка временных электродов, у пациентов высокого риска длительной вентиляции может оказаться ценным инструментом для предотвращения развития послеоперационной диафрагмальной дисфункции, а также снижать стоимость лечения «трудно отлучаемых» пациентов [122].

Ведущими направлениями будущих исследований, по мнению ряда специалистов, является определение показаний и противопоказаний для проведения подобной процедуры.

### **Заключение**

ИИДД является специфическим осложнением ИВЛ, доказательства существования которой были получены как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях.

Учитывая, что необходимость в механической поддержке испытывают 30–80% больных в ОРИТ, а даже 6–8-и часовая искусственная вентиляция может способствовать развитию значительной слабости диафрагмы, можно сделать вывод, что ИИДД является крайне актуальной проблемой у большинства пациентов.

В патогенезе ИИДД важную роль играют окислительный стресс, протеолиз, митохондриальная дисфункция, а также пассивное перерастяжение волокон диафрагмы.

Типичная клиническая картина, при которой следует заподозрить развитие ИИДД — это ситуа-

ция, при которой попытка перевести пациента на самостоятельное дыхание закончилась неудачей, при исключении других возможных причин.

Наиболее информативным и доступным методом диагностики ИИДД является УЗИ, позволяющее прикроватно, неинвазивно и многократно оценивать структурно-функциональное состояние диафрагмы (сократимость и толщину).

Несмотря на то, что на данный момент, не разработаны стандарты по ведению пациентов с установленной ИИДД, наиболее перспективным подходом, по-видимому, является попытка сохранения спонтанного дыхания или использование новейших вспомогательных режимов вентиляции. Тем не менее, и эти подходы до конца не решают проблему и требуют дальнейших клинических испытаний.

Убедительных данных о клинической эффективности медикаментозной терапии ИИДД на

сегодняшний момент не получено. Наиболее перспективными методами медикаментозной терапии, описываемым на данный момент, может быть использование кальциевых сенситайзеров и антиоксидантов.

В ряде публикаций было отмечено положительное влияние электростимуляции на состояние диафрагмы, в связи с чем требуется разработка клинических протоколов использования различных вариантов данной методики.

Дальнейший поиск и обоснование факторов риска, связанных с развитием ИИДД, разработка оптимальных стратегий вентиляции, развитие физиотерапевтических и диагностических методов, а также консолидация работы разнопрофильных специалистов (неврологов, пульмонологов, анестезиологов, реаниматологов, хирургов и других) могут помочь в решении этой проблемы.

#### Литература

1. Tan S.S., Bakker J., Hoogendoorn M.E., Kapila A., Martin J., Pezzi A., Pittoni G., Spronk P.E., Welte R., Hakkaart-van Roijen L. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health*. 2012; 15 (1): 81-86. DOI: 10.1016/j.jval.2011.09.007. PMID: 22264975
2. Eskandar N., Apostolakis M.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin*. 2007; 23 (2): 263-274. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.12.002. PMID: 17368170
3. Tobin M.J. Physiologic basis of mechanical ventilation. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2018; 15 (Suppl 1): S49-S52. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201705-417KV. PMID: 29461885
4. Powers S.K., Wiggs M.P., Sollanek K.J., Smuder A.J. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2013; 305 (5): R464-R477. DOI: 10.1152/ajpregu.00231.2013. PMID: 23842681
5. Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., Frutos-Vivar F., Apezteguia C., Brochard L., Raymondos K., Nin N., Hurtado J., Tomicic V., González M., Elizalde J., Nightingale P., Abroug F., Pelosi P., Arabi Y., Moreno R., Jibaja M., D'Empaire G., Sandi F., Matamis D., Montañez A.M., Anzueto A.; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (2): 170-177. DOI: 10.1164/rccm.200706-893OC. PMID: 17962636
6. Knisely A.S., Leal S.M., Singer D.B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J. Pediatr*. 1988; 113 (6): 1074-1077. DOI: 10.1016/S0022-3476(88)80585-7. PMID: 3142983
7. Anzueto A., Peters J.I., Tobin M.J., de los Santos R., Seidenfeld J.J., Moore G., Cox W.J., Coalson J.J. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit. Care Med*. 1997; 25 (7): 1187-1190. DOI: 10.1097/00003246-199707000-00021. PMID: 9233746
8. Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., Eriksson L.I. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (3): 358-364. DOI: 10.1007/s00134-002-1207-8. PMID: 11904668
9. Yang L., Luo J., Bourdon J., Lin M.C., Gottfried S.B., Petrof B.J. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (8): 1135-1140. DOI: 10.1164/rccm.2202020. PMID: 12379560
10. Bernard N., Matecki S., Py G., Lopez S., Mercier J., Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (1): 111-118. DOI: 10.1007/s00134-002-1547-4. PMID: 12528031
11. Le Bourdelles G., Viïres N., Boczkowski J., Seta N., Pavlovic D., Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149 (6): 1539-1544. DOI: 10.1164/ajrccm.149.6.8004310. PMID: 8004310
12. Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 169 (3): 336-341. DOI: 10.1164/rccm.200304-489CP. PMID: 14739134
13. Levine S., Nguyen T., Taylor N., Friscia M.E., Budak M.T., Rothenberg P., Zhu J., Sachdeva R., Sonnad S., Kaiser L.R., Rubinstein N.A., Powers S.K., Shrager J.B. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (13): 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa070447. PMID: 18367735

#### References

1. Tan S.S., Bakker J., Hoogendoorn M.E., Kapila A., Martin J., Pezzi A., Pittoni G., Spronk P.E., Welte R., Hakkaart-van Roijen L. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health*. 2012; 15 (1): 81-86. DOI: 10.1016/j.jval.2011.09.007. PMID: 22264975
2. Eskandar N., Apostolakis M.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin*. 2007; 23 (2): 263-274. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.12.002. PMID: 17368170
3. Tobin M.J. Physiologic basis of mechanical ventilation. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2018; 15 (Suppl 1): S49-S52. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201705-417KV. PMID: 29461885
4. Powers S.K., Wiggs M.P., Sollanek K.J., Smuder A.J. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2013; 305 (5): R464-R477. DOI: 10.1152/ajpregu.00231.2013. PMID: 23842681
5. Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., Frutos-Vivar F., Apezteguia C., Brochard L., Raymondos K., Nin N., Hurtado J., Tomicic V., González M., Elizalde J., Nightingale P., Abroug F., Pelosi P., Arabi Y., Moreno R., Jibaja M., D'Empaire G., Sandi F., Matamis D., Montañez A.M., Anzueto A.; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (2): 170-177. DOI: 10.1164/rccm.200706-893OC. PMID: 17962636
6. Knisely A.S., Leal S.M., Singer D.B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J. Pediatr*. 1988; 113 (6): 1074-1077. DOI: 10.1016/S0022-3476(88)80585-7. PMID: 3142983
7. Anzueto A., Peters J.I., Tobin M.J., de los Santos R., Seidenfeld J.J., Moore G., Cox W.J., Coalson J.J. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit. Care Med*. 1997; 25 (7): 1187-1190. DOI: 10.1097/00003246-199707000-00021. PMID: 9233746
8. Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., Eriksson L.I. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (3): 358-364. DOI: 10.1007/s00134-002-1207-8. PMID: 11904668
9. Yang L., Luo J., Bourdon J., Lin M.C., Gottfried S.B., Petrof B.J. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (8): 1135-1140. DOI: 10.1164/rccm.2202020. PMID: 12379560
10. Bernard N., Matecki S., Py G., Lopez S., Mercier J., Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (1): 111-118. DOI: 10.1007/s00134-002-1547-4. PMID: 12528031
11. Le Bourdelles G., Viïres N., Boczkowski J., Seta N., Pavlovic D., Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149 (6): 1539-1544. DOI: 10.1164/ajrccm.149.6.8004310. PMID: 8004310
12. Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 169 (3): 336-341. DOI: 10.1164/rccm.200304-489CP. PMID: 14739134
13. Levine S., Nguyen T., Taylor N., Friscia M.E., Budak M.T., Rothenberg P., Zhu J., Sachdeva R., Sonnad S., Kaiser L.R., Rubinstein N.A., Powers S.K., Shrager J.B. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (13): 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa070447. PMID: 18367735



14. Jaber S, Petrof B.J., Jung B., Chanques G., Berthet J.P., Rabuel C., Bouyabrine H., Courouble P., Koechlin-Ramonatxo C., Sebbane M., Similowski T., Scheuermann V., Mebazaa A., Capdevila X., Mornet D., Mercier J., Lacampagne A., Philips A., Matecki S. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 364-371. DOI: 10.1164/rccm.201004-0670OC. PMID: 20813887
15. Hussain S.N., Cornachione A.S., Guichon C., Al Khunaizi A., Leite Fde S., Petrof B.J., Mofarrah M., Moroz N., de Varennes B., Goldberg P., Rassier D.E. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofilament protein loss in the diaphragm. *Thorax.* 2016; 71 (5): 436-445. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207559. PMID: 27033022
16. Welvaart W.N., Paul M.A., Stienen G.J., van Hees H.W., Loer S.A., Bouwman R., Niessen H., de Man F.S., Witt C.C., Granzier H., Vonk-Noordegraaf A., Ottenheijm C.A. Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann. Surg.* 2011; 254 (6): 1044-1049. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318232e75b. PMID: 21975323
17. Jung B., Moury P.H., Mahul M., de Jong A., Galia F., Prades A., Albaladejo P., Chanques G., Molinari N., Jaber S. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 853-861. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2. PMID: 26572511
18. Goligher E.C., Fan E., Herridge M.S., Murray A., Vorona S., Brace D., Ritayamai N., Lanys A., Tomlinson G., Singh J.M., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Brochard L.J., Ferguson N.D. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1080-1088. DOI: 10.1164/rccm.201503-0620OC. PMID: 26167730
19. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit. Care.* 2013; 17 (3): R120. DOI: 10.1186/cc12792. PMID: 23786764
20. Davis R.T.3rd, Bruells C.S., Stabiley J.N., McCullough D.J., Powers S.K., Behnke B.J. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs O<sub>2</sub> delivery and uptake. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2858-2866. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b933a. PMID: 22846782
21. Zergeroglu M.A., McKenzie M.J., Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuisseau K.C., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003; 95 (3): 1116-1124. DOI: 10.1152/jappphysiol.00824.2002. PMID: 12777408
22. Jaber S., Sebbane M., Koechlin C., Hayot M., Capdevila X., Eledjam J.J., Prefaut C., Ramonatxo M., Matecki S. Effects of short vs. prolonged mechanical ventilation on antioxidant systems in piglet diaphragm. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1427-1433. DOI: 0.1007/s00134-005-2694-1. PMID: 16041522
23. Kondo H., Kodama J., Kishibe T., Itokawa Y. Oxidative stress during recovery from muscle atrophy. *FEBS Lett.* 1993; 326 (1-3): 189-191. DOI: 10.1016/0014-5793(93)81788-2. PMID: 8325368
24. Powers S.K., Smuder A.J., Criswell D.S. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15 (9): 2519-2528. DOI: 10.1089/ars.2011.3973. PMID: 21457104
25. Whidden M.A., McClung J.M., Falk D.J., Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Powers S.K. Xanthine oxidase contributes to mechanical ventilation-induced diaphragmatic oxidative stress and contractile dysfunction. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009; 106 (2): 385-394. DOI: 10.1152/jappphysiol.91106.2008. PMID: 18974366
26. Javeshghani D., Magder S.A., Barreiro E., Quinn M.T., Hussain S.N. Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 412-418. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2103028. PMID: 11818330
27. Falk D.J., Kavazis A.N., Whidden M.A., Smuder A.J., McClung J.M., Hudson M.B., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm: role of heme oxygenase-1. *Chest.* 2011; 139 (4): 816-824. DOI: 10.1378/chest.09-2787. PMID: 21106654
28. Fredriksson K., Radell P., Eriksson L.I., Hultenby K., Rooyackers O. Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragm muscle mitochondria in piglets. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (8): 1101-1107. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00718.x. PMID: 16095451
29. Whidden M.A., Smuder A.J., Wu M., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (5): 1376-1382. DOI: 10.1152/jappphysiol.00098.2010. PMID: 20203072
30. Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L., Sugiura T., Yimlamai T., Enns D., Belcastro A., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1369-1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-088OC. PMID: 12421745
31. Powers S.K., Kavazis A.N., DeRuisseau K.C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288 (2): R337-R344. DOI: 10.1152/ajpregu.00469.2004. PMID: 15637170
32. Picard M., Azuelos I., Jung B., Giordano C., Matecki S., Hussain S., White K., Li T., Liang F., Benedetti A., Gentil B.J., Burelle Y., Petrof B.J. Mecha-
14. Jaber S, Petrof B.J., Jung B., Chanques G., Berthet J.P., Rabuel C., Bouyabrine H., Courouble P., Koechlin-Ramonatxo C., Sebbane M., Similowski T., Scheuermann V., Mebazaa A., Capdevila X., Mornet D., Mercier J., Lacampagne A., Philips A., Matecki S. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 364-371. DOI: 10.1164/rccm.201004-0670OC. PMID: 20813887
15. Hussain S.N., Cornachione A.S., Guichon C., Al Khunaizi A., Leite Fde S., Petrof B.J., Mofarrah M., Moroz N., de Varennes B., Goldberg P., Rassier D.E. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofilament protein loss in the diaphragm. *Thorax.* 2016; 71 (5): 436-445. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207559. PMID: 27033022
16. Welvaart W.N., Paul M.A., Stienen G.J., van Hees H.W., Loer S.A., Bouwman R., Niessen H., de Man F.S., Witt C.C., Granzier H., Vonk-Noordegraaf A., Ottenheijm C.A. Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann. Surg.* 2011; 254 (6): 1044-1049. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318232e75b. PMID: 21975323
17. Jung B., Moury P.H., Mahul M., de Jong A., Galia F., Prades A., Albaladejo P., Chanques G., Molinari N., Jaber S. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 853-861. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2. PMID: 26572511
18. Goligher E.C., Fan E., Herridge M.S., Murray A., Vorona S., Brace D., Ritayamai N., Lanys A., Tomlinson G., Singh J.M., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Brochard L.J., Ferguson N.D. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1080-1088. DOI: 10.1164/rccm.201503-0620OC. PMID: 26167730
19. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit. Care.* 2013; 17 (3): R120. DOI: 10.1186/cc12792. PMID: 23786764
20. Davis R.T.3rd, Bruells C.S., Stabiley J.N., McCullough D.J., Powers S.K., Behnke B.J. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs O<sub>2</sub> delivery and uptake. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2858-2866. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b933a. PMID: 22846782
21. Zergeroglu M.A., McKenzie M.J., Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuisseau K.C., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003; 95 (3): 1116-1124. DOI: 10.1152/jappphysiol.00824.2002. PMID: 12777408
22. Jaber S., Sebbane M., Koechlin C., Hayot M., Capdevila X., Eledjam J.J., Prefaut C., Ramonatxo M., Matecki S. Effects of short vs. prolonged mechanical ventilation on antioxidant systems in piglet diaphragm. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1427-1433. DOI: 0.1007/s00134-005-2694-1. PMID: 16041522
23. Kondo H., Kodama J., Kishibe T., Itokawa Y. Oxidative stress during recovery from muscle atrophy. *FEBS Lett.* 1993; 326 (1-3): 189-191. DOI: 10.1016/0014-5793(93)81788-2. PMID: 8325368
24. Powers S.K., Smuder A.J., Criswell D.S. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15 (9): 2519-2528. DOI: 10.1089/ars.2011.3973. PMID: 21457104
25. Whidden M.A., McClung J.M., Falk D.J., Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Powers S.K. Xanthine oxidase contributes to mechanical ventilation-induced diaphragmatic oxidative stress and contractile dysfunction. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009; 106 (2): 385-394. DOI: 10.1152/jappphysiol.91106.2008. PMID: 18974366
26. Javeshghani D., Magder S.A., Barreiro E., Quinn M.T., Hussain S.N. Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 412-418. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2103028. PMID: 11818330
27. Falk D.J., Kavazis A.N., Whidden M.A., Smuder A.J., McClung J.M., Hudson M.B., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm: role of heme oxygenase-1. *Chest.* 2011; 139 (4): 816-824. DOI: 10.1378/chest.09-2787. PMID: 21106654
28. Fredriksson K., Radell P., Eriksson L.I., Hultenby K., Rooyackers O. Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragm muscle mitochondria in piglets. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (8): 1101-1107. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00718.x. PMID: 16095451
29. Whidden M.A., Smuder A.J., Wu M., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (5): 1376-1382. DOI: 10.1152/jappphysiol.00098.2010. PMID: 20203072
30. Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L., Sugiura T., Yimlamai T., Enns D., Belcastro A., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1369-1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-088OC. PMID: 12421745
31. Powers S.K., Kavazis A.N., DeRuisseau K.C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288 (2): R337-R344. DOI: 10.1152/ajpregu.00469.2004. PMID: 15637170
32. Picard M., Azuelos I., Jung B., Giordano C., Matecki S., Hussain S., White K., Li T., Liang F., Benedetti A., Gentil B.J., Burelle Y., Petrof B.J. Mecha-

- nical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; 118 (9): 1161-1171. DOI: 10.1152/jappphysiol.00873.2014. PMID: 25767033
33. Kavazis A.N., Talbert E.E., Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (6): 842-850. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.002. PMID: 19185055
  34. Picard M., Jung B., Liang F., Azuelos I., Hussain S., Goldberg P., Godin R., Danialou G., Chaturvedi R., Rygiel K., Matecki S., Jaber S., Des Rosiers C., Karpati G., Ferri L., Burelle Y., Turnbull D.M., Taiwassalo T., Petrof B.J. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1140-1149. DOI: 10.1164/rccm.201206-0982OC. PMID: 23024021
  35. Powers S.K., Hudson M.B., Nelson W.B., Talbert E.E., Min K., Szeto H.H., Kavazis A.N., Smuder A.J. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (7): 1749-1759. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62. PMID: 21460706
  36. Agten A., Maes K., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 777-782. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206cca9. PMID: 21242791
  37. McClung J.M., Kavazis A.N., Whidden M.A., DeRuisseau K.C., Falk D.J., Criswell D.S., Powers S.K. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J. Physiol.* 2007; 585 (Pt 1): 203-215. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141119. PMID: 17916612
  38. Gayan-Ramirez G., de Paep K., Cadot P., Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (5): 825-833. DOI: 10.1007/s00134-003-1688-0. PMID: 12682716
  39. Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuisseau K.C., Zergeroglu A.M., McKenzie M.J., Yarasheski K.E., Powers S.K. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (9): 994-999. DOI: 10.1164/rccm.200304-575OC. PMID: 15297271
  40. Zhu X., van Hees H.W.H., Heunks L.M., Wang F., Shao L., Huang J., Shi L., Ma S. The role of calpains in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Intensive Care Med. Exp.* 2017; 5 (1): 14. DOI: 10.1186/s40635-017-0127-4. PMID: 28290154
  41. Smuder A.J., Kavazis A.N., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49 (7): 1152-1160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025. PMID: 20600829
  42. Nelson W.B., Smuder A.J., Hudson M.B., Talbert E.E., Powers S.K. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (6): 1857-1863. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318246bb5d. PMID: 22487998
  43. DeRuisseau K.C., Kavazis A.N., Deering M.A., Falk D.J., Van Gammeren D., Yimlamai T., Ordway G.A., Powers S.K. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2005; 98 (4): 1314-1321. DOI: 10.1152/jappphysiol.00993.2004. PMID: 15557010
  44. Hussain S.N., Mofarrahi M., Sigala I., Kim H.C., Vassilakopoulos T., Maltais F., Bellemis I., Chaturvedi R., Gottfried S.B., Metrakos P., Danialou G., Matecki S., Jaber S., Petrof B.J., Goldberg P. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1377-1386. DOI: 10.1164/rccm.201002-0234OC. PMID: 20639440
  45. Smuder A.J., Sollanek K.J., Nelson W.B., Min K., Talbert E.E., Kavazis A.N., Hudson M.B., Sandri M., Szeto H.H., Powers S.K. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 115: 179-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025. PMID: 29197632
  46. Azuelos I., Jung B., Picard M., Liang F., Li T., Lemaire C., Giordano C., Hussain S., Petrof B.J. Relationship between autophagy and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1349-1361. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000656. PMID: 25828754
  47. Andrade F.H., Reid M.B., Westerblad H. Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *FASEB J.* 2001; 15 (2): 309-311. DOI: 10.1096/fj.00-0507fje. PMID: 11156946
  48. van Hees H.W., Schellekens W.J., Andrade Acuña G.L., Linkels M., Hafmans T., Ottenheijm C.A., Granzier H.L., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M. Titin and diaphragm dysfunction in mechanically ventilated rats. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 702-709. DOI: 10.1007/s00134-012-2504-5. PMID: 22327561
  49. Berger D., Bloechlinger S., von Haehling S., Doehner W., Takala J., Z'Graggen W.J., Schefold J.C. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill nical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; 118 (9): 1161-1171. DOI: 10.1152/jappphysiol.00873.2014. PMID: 25767033
  33. Kavazis A.N., Talbert E.E., Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (6): 842-850. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.002. PMID: 19185055
  34. Picard M., Jung B., Liang F., Azuelos I., Hussain S., Goldberg P., Godin R., Danialou G., Chaturvedi R., Rygiel K., Matecki S., Jaber S., Des Rosiers C., Karpati G., Ferri L., Burelle Y., Turnbull D.M., Taiwassalo T., Petrof B.J. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1140-1149. DOI: 10.1164/rccm.201206-0982OC. PMID: 23024021
  35. Powers S.K., Hudson M.B., Nelson W.B., Talbert E.E., Min K., Szeto H.H., Kavazis A.N., Smuder A.J. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (7): 1749-1759. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62. PMID: 21460706
  36. Agten A., Maes K., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 777-782. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206cca9. PMID: 21242791
  37. McClung J.M., Kavazis A.N., Whidden M.A., DeRuisseau K.C., Falk D.J., Criswell D.S., Powers S.K. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J. Physiol.* 2007; 585 (Pt 1): 203-215. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141119. PMID: 17916612
  38. Gayan-Ramirez G., de Paep K., Cadot P., Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (5): 825-833. DOI: 10.1007/s00134-003-1688-0. PMID: 12682716
  39. Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuisseau K.C., Zergeroglu A.M., McKenzie M.J., Yarasheski K.E., Powers S.K. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (9): 994-999. DOI: 10.1164/rccm.200304-575OC. PMID: 15297271
  40. Zhu X., van Hees H.W.H., Heunks L.M., Wang F., Shao L., Huang J., Shi L., Ma S. The role of calpains in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Intensive Care Med. Exp.* 2017; 5 (1): 14. DOI: 10.1186/s40635-017-0127-4. PMID: 28290154
  41. Smuder A.J., Kavazis A.N., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49 (7): 1152-1160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025. PMID: 20600829
  42. Nelson W.B., Smuder A.J., Hudson M.B., Talbert E.E., Powers S.K. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (6): 1857-1863. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318246bb5d. PMID: 22487998
  43. DeRuisseau K.C., Kavazis A.N., Deering M.A., Falk D.J., Van Gammeren D., Yimlamai T., Ordway G.A., Powers S.K. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2005; 98 (4): 1314-1321. DOI: 10.1152/jappphysiol.00993.2004. PMID: 15557010
  44. Hussain S.N., Mofarrahi M., Sigala I., Kim H.C., Vassilakopoulos T., Maltais F., Bellemis I., Chaturvedi R., Gottfried S.B., Metrakos P., Danialou G., Matecki S., Jaber S., Petrof B.J., Goldberg P. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1377-1386. DOI: 10.1164/rccm.201002-0234OC. PMID: 20639440
  45. Smuder A.J., Sollanek K.J., Nelson W.B., Min K., Talbert E.E., Kavazis A.N., Hudson M.B., Sandri M., Szeto H.H., Powers S.K. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 115: 179-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025. PMID: 29197632
  46. Azuelos I., Jung B., Picard M., Liang F., Li T., Lemaire C., Giordano C., Hussain S., Petrof B.J. Relationship between autophagy and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1349-1361. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000656. PMID: 25828754
  47. Andrade F.H., Reid M.B., Westerblad H. Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *FASEB J.* 2001; 15 (2): 309-311. DOI: 10.1096/fj.00-0507fje. PMID: 11156946
  48. van Hees H.W., Schellekens W.J., Andrade Acuña G.L., Linkels M., Hafmans T., Ottenheijm C.A., Granzier H.L., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M. Titin and diaphragm dysfunction in mechanically ventilated rats. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 702-709. DOI: 10.1007/s00134-012-2504-5. PMID: 22327561
  49. Berger D., Bloechlinger S., von Haehling S., Doehner W., Takala J., Z'Graggen W.J., Schefold J.C. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill

- patients on the intensive care unit. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7 (4): 403-412. DOI: 10.1002/jcsm.12108. PMID: 27030815
50. *Sassoon C.S., Caiozzo V.J., Manka A., Sieck G.C.* Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002; 92 (6): 2585-2595. DOI: 10.1152/japplphysiol.01213.2001. PMID: 12015377
  51. *Petrof B.J., Hussain S.N.* Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016; 22 (1): 67-72. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000272. PMID: 26627540
  52. *Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Kavazis A.N., Powers S.K.* Nuclear factor- $\kappa$ B signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness\*. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 927-934. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182374a84. PMID: 22080641
  53. *Tang H., Smith I.J., Hussain S.N., Goldberg P., Lee M., Sugiarto S., Godinez G.L., Singh B.K., Payan D.G., Rando T.A., Kinsella T.M., Shrager J.B.* The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol. Med*. 2015; 20: 579-589. DOI: 10.2119/molmed.2014.00049. PMID: 25286450
  54. *Schellekens W.J., van Hees H.W., Vaneker M., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M.* Toll-like receptor 4 signaling in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Anesthesiology*. 2012; 117 (2): 329-338. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cc0. PMID: 22722577
  55. *Demoule A., Divangahi M., Yahiaoui L., Danialou G., Gvozdic D., Labbe K., Bao W., Petrof B.J.* Endotoxin triggers nuclear factor-kappaB-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (6): 646-653. DOI: 10.1164/rccm.200509-1511OC. PMID: 16778157
  56. *Bruells C.S., Maes K., Rossaint R., Thomas D., Cielen N., Bleilevens C., Bergs I., Loetscher U., Dreier A., Gayan-Ramirez G., Behnke B.J., Weis J.* Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angiogenic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e70524. DOI: 10.1371/journal.pone.0070524. PMID: 23950950
  57. *van den Berg M., Hooijman P.E., Beishuizen A., de Waard M.C., Paul M.A., Hartemink K.J., van Hees H.W.H., Lawlor M.W., Brocca L., Bottinelli R., Pellegrino M.A., Stienen G.J.M., Heunks L.M.A., Wüst R.C.I., Ottenheijm C.A.C.* Diaphragm atrophy and weakness in the absence of mitochondrial dysfunction in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1544-1558. DOI: 10.1164/rccm.201703-0501OC. PMID: 28787181
  58. *Dos Santos C.C., Reynolds S., Batt J.* Searching for the «Spark» in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1498-1500. DOI: 10.1164/rccm.201708-1716ED. PMID: 28954198
  59. *Dres M., Demoule A.* Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 73. DOI: 10.1186/s13054-018-1992-2. PMID: 29558983
  60. *Кассиль В.Л., Еременко А.А., Савичева Ю.Ю., Выжигина М.А.* Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии. М.: МЕДпресс-информ; 2017: 404.
  61. *Talwar S., Agarwala S., Mittal C.M., Choudhary S.K., Airan B.* Diaphragmatic palsy after cardiac surgical procedures in patients with congenital heart. *Ann. Pediatr. Cardiol*. 2010; 3 (1): 50-57. DOI: 10.4103/0974-2069.64370. PMID: 20814476
  62. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (4): 518-624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518. PMID: 12186831
  63. *Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S.* Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact - a prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (2): 213-219. DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC. PMID: 23641946
  64. *Jung B., Nougaret S., Conseil M., Coisel Y., Futier E., Chanques G., Molinari N., Lacampagne A., Matecki S., Jaber S.* Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology*. 2014; 120 (5): 1182-1191. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000201. PMID: 24608360
  65. *Aubier M., Trippebach T., Roussos C.* Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol*. 1981; 51 (2): 499-508. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.2.499. PMID: 6790504
  66. *Hermans G., Van den Berghe G.* Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit. Care*. 2015; 19: 274. DOI: 10.1186/s13054-015-0993-7. PMID: 26242743
  67. *Batt J., dos Santos C.C., Cameron J.I., Herridge M.S.* Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (3): 238-246. DOI: 10.1164/rccm.201205-0954SO. PMID: 23204256
  68. *Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd., Tang J., Zhang J.H.* The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res*. 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
  69. *Breuer T., Maes K., Rossaint R., Marx G., Scheers H., Bergs I., Bleilevens C., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S.* Sevoflurane exposure prevents dia-
- patients on the intensive care unit. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7 (4): 403-412. DOI: 10.1002/jcsm.12108. PMID: 27030815
  50. *Sassoon C.S., Caiozzo V.J., Manka A., Sieck G.C.* Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002; 92 (6): 2585-2595. DOI: 10.1152/japplphysiol.01213.2001. PMID: 12015377
  51. *Petrof B.J., Hussain S.N.* Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016; 22 (1): 67-72. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000272. PMID: 26627540
  52. *Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Kavazis A.N., Powers S.K.* Nuclear factor- $\kappa$ B signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness\*. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 927-934. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182374a84. PMID: 22080641
  53. *Tang H., Smith I.J., Hussain S.N., Goldberg P., Lee M., Sugiarto S., Godinez G.L., Singh B.K., Payan D.G., Rando T.A., Kinsella T.M., Shrager J.B.* The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol. Med*. 2015; 20: 579-589. DOI: 10.2119/molmed.2014.00049. PMID: 25286450
  54. *Schellekens W.J., van Hees H.W., Vaneker M., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M.* Toll-like receptor 4 signaling in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Anesthesiology*. 2012; 117 (2): 329-338. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cc0. PMID: 22722577
  55. *Demoule A., Divangahi M., Yahiaoui L., Danialou G., Gvozdic D., Labbe K., Bao W., Petrof B.J.* Endotoxin triggers nuclear factor-kappaB-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (6): 646-653. DOI: 10.1164/rccm.200509-1511OC. PMID: 16778157
  56. *Bruells C.S., Maes K., Rossaint R., Thomas D., Cielen N., Bleilevens C., Bergs I., Loetscher U., Dreier A., Gayan-Ramirez G., Behnke B.J., Weis J.* Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angiogenic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e70524. DOI: 10.1371/journal.pone.0070524. PMID: 23950950
  57. *van den Berg M., Hooijman P.E., Beishuizen A., de Waard M.C., Paul M.A., Hartemink K.J., van Hees H.W.H., Lawlor M.W., Brocca L., Bottinelli R., Pellegrino M.A., Stienen G.J.M., Heunks L.M.A., Wüst R.C.I., Ottenheijm C.A.C.* Diaphragm atrophy and weakness in the absence of mitochondrial dysfunction in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1544-1558. DOI: 10.1164/rccm.201703-0501OC. PMID: 28787181
  58. *Dos Santos C.C., Reynolds S., Batt J.* Searching for the «Spark» in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1498-1500. DOI: 10.1164/rccm.201708-1716ED. PMID: 28954198
  59. *Dres M., Demoule A.* Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 73. DOI: 10.1186/s13054-018-1992-2. PMID: 29558983
  60. *Kassil V.L., Eremenko A.A., Sapicheva Yu.Yu., Vyzhigina M.A.* Principles of mechanical ventilation in intensive care. Moscow: MEDpress-inform; 2017: 404. [In Russ.]
  61. *Talwar S., Agarwala S., Mittal C.M., Choudhary S.K., Airan B.* Diaphragmatic palsy after cardiac surgical procedures in patients with congenital heart. *Ann. Pediatr. Cardiol*. 2010; 3 (1): 50-57. DOI: 10.4103/0974-2069.64370. PMID: 20814476
  62. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (4): 518-624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518. PMID: 12186831
  63. *Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S.* Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact - a prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (2): 213-219. DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC. PMID: 23641946
  64. *Jung B., Nougaret S., Conseil M., Coisel Y., Futier E., Chanques G., Molinari N., Lacampagne A., Matecki S., Jaber S.* Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology*. 2014; 120 (5): 1182-1191. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000201. PMID: 24608360
  65. *Aubier M., Trippebach T., Roussos C.* Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol*. 1981; 51 (2): 499-508. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.2.499. PMID: 6790504
  66. *Hermans G., Van den Berghe G.* Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit. Care*. 2015; 19: 274. DOI: 10.1186/s13054-015-0993-7. PMID: 26242743
  67. *Batt J., dos Santos C.C., Cameron J.I., Herridge M.S.* Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (3): 238-246. DOI: 10.1164/rccm.201205-0954SO. PMID: 23204256
  68. *Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd., Tang J., Zhang J.H.* The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res*. 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
  69. *Breuer T., Maes K., Rossaint R., Marx G., Scheers H., Bergs I., Bleilevens C., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S.* Sevoflurane exposure prevents dia-

- phragmatic oxidative stress during mechanical ventilation but reduces force and affects protein metabolism even during spontaneous breathing in a rat model. *Anesth. Analg.* 2015; 121 (1): 73-80. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000736. PMID: 25851179
70. Zhang X.J., Yu G., Wen X.H., Lin Z.C., Yang F.Q., Zheng Z.G., Chen R.C., Zhong N.S. Effect of propofol on twitch diaphragmatic pressure evoked by cervical magnetic stimulation in patients. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (1): 61-64. DOI: 10.1093/B.Ja/aen327. PMID: 19022792
  71. Breuer T., Bleilevens C., Rossaint R., Marx G., Gehrenkemper J., Dierksen H., Delpierre A., Weis J., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S. Dexmedetomidine impairs diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats. *Anesthesiology*. 2018; 128 (4): 784-795. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002081. PMID: 29346133
  72. Testelmans D., Maes K., Wouters P., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (5): 872-879. DOI: 10.1007/s00134-007-0584-4. PMID: 17361387
  73. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., Penot-Ragon C., Perrin G., Loundou A., Jaber S., Arnal J.M., Perez D., Seghboyan J.M., Constantin J.M., Courant P., Lefrant J.Y., Guérin C., Prat G., Morange S., Roch A.; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372. PMID: 20843245
  74. Sassoon C.S., Caiozzo V.J. Bench-to-bedside review: diaphragm muscle function in disuse and acute high-dose corticosteroid treatment. *Crit. Care.* 2009; 13 (5): 221. DOI: 10.1186/cc7971. PMID: 19769782
  75. Sassoon C.S., Zhu E., Pham H.T., Nelson R.S., Fang L., Baker M.J., Caiozzo V.J. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve.* 2008; 38 (3): 1161-1172. DOI: 10.1002/mus.21048. PMID: 18671291
  76. Maes K., Testelmans D., Cadot P., DeRuisseau K., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (12): 1219-1226. DOI: 10.1164/rccm.200702-296OC. PMID: 18849500
  77. Maes K., Agten A., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Corticosteroid effects on ventilator-induced diaphragm dysfunction in anesthetized rats depend on the dose administered. *Respir. Res.* 2010; 11: 178. DOI: 10.1186/1465-9921-11-178. PMID: 21156051
  78. Doorduyn J., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): 20-27. DOI: 10.1164/rccm.201206-1117CP. PMID: 23103733
  79. Rafferty G.F., Greenough A., Manczur T., Polkey M.I., Harris M.L., Heaton N.D., Rela M., Moxham J. Magnetic phrenic nerve stimulation to assess diaphragm function in children following liver transplantation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2001; 2 (2): 122-126. DOI: 10.1097/00130478-200104000-00005. PMID: 12797870
  80. Watson A.C., Hughes P.D., Louise Harris M., Hart N., Ware R.J., Wendon J., Green M., Moxham J. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005. PMID: 11445679
  81. Kiryu S., Loring S.H., Mori Y., Rofsky N.M., Hatabu H., Takahashi M. Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magn. Reson. Imaging.* 2006; 24 (10): 1325-1332. DOI: 10.1016/j.mri.2006.08.009. PMID: 17145404
  82. Yonis H., Crognier L., Conil J.M., Serres I., Rouget A., Virtos M., Cougot P., Minville V., Fourcade O., Georges B. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 117. DOI: 10.1186/s12871-015-0091-z. PMID: 26253784
  83. Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., Grasselli G., Patroniti N., Spadaro S., Sala V., Foti G., Pesenti A. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (6): 1483-1491. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827caba0. PMID: 23478659
  84. Dres M., Schmidt M., Ferre A., Mayaux J., Similowski T., Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (12): 2017-2025. DOI: 10.1007/s00134-012-2700-3. PMID: 23011532
  85. Di Mussi R., Spadaro S., Mirabella L., Volta C.A., Serio G., Staffieri F., Dambrosio M., Cinnella G., Bruno F., Grasso S. Impact of prolonged assisted ventilation on diaphragmatic efficiency: NAVA versus PSV. *Crit. Care.* 2016; 20: 1. DOI: 10.1186/s13054-015-1178-0. PMID: 26728475
  86. Grosu H.B., Lee Y.I., Lee J., Eden E., Eikermann M., Rose K.M. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012; 142 (6): 1455-1460. DOI: 10.1378/chest.11-1638. PMID: 23364680
  87. Schepens T., Verbrugge W., Dams K., Corthouts B., Parizel P.M., Jorens P.G. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit. Care.* 2015; 19: 422. DOI: 10.1186/s13054-015-1141-0. PMID: 26639081
  70. Zhang X.J., Yu G., Wen X.H., Lin Z.C., Yang F.Q., Zheng Z.G., Chen R.C., Zhong N.S. Effect of propofol on twitch diaphragmatic pressure evoked by cervical magnetic stimulation in patients. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (1): 61-64. DOI: 10.1093/B.Ja/aen327. PMID: 19022792
  71. Breuer T., Bleilevens C., Rossaint R., Marx G., Gehrenkemper J., Dierksen H., Delpierre A., Weis J., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S. Dexmedetomidine impairs diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats. *Anesthesiology*. 2018; 128 (4): 784-795. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002081. PMID: 29346133
  72. Testelmans D., Maes K., Wouters P., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (5): 872-879. DOI: 10.1007/s00134-007-0584-4. PMID: 17361387
  73. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., Penot-Ragon C., Perrin G., Loundou A., Jaber S., Arnal J.M., Perez D., Seghboyan J.M., Constantin J.M., Courant P., Lefrant J.Y., Guérin C., Prat G., Morange S., Roch A.; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372. PMID: 20843245
  74. Sassoon C.S., Caiozzo V.J. Bench-to-bedside review: diaphragm muscle function in disuse and acute high-dose corticosteroid treatment. *Crit. Care.* 2009; 13 (5): 221. DOI: 10.1186/cc7971. PMID: 19769782
  75. Sassoon C.S., Zhu E., Pham H.T., Nelson R.S., Fang L., Baker M.J., Caiozzo V.J. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve.* 2008; 38 (3): 1161-1172. DOI: 10.1002/mus.21048. PMID: 18671291
  76. Maes K., Testelmans D., Cadot P., DeRuisseau K., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (12): 1219-1226. DOI: 10.1164/rccm.200702-296OC. PMID: 18849500
  77. Maes K., Agten A., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Corticosteroid effects on ventilator-induced diaphragm dysfunction in anesthetized rats depend on the dose administered. *Respir. Res.* 2010; 11: 178. DOI: 10.1186/1465-9921-11-178. PMID: 21156051
  78. Doorduyn J., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): 20-27. DOI: 10.1164/rccm.201206-1117CP. PMID: 23103733
  79. Rafferty G.F., Greenough A., Manczur T., Polkey M.I., Harris M.L., Heaton N.D., Rela M., Moxham J. Magnetic phrenic nerve stimulation to assess diaphragm function in children following liver transplantation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2001; 2 (2): 122-126. DOI: 10.1097/00130478-200104000-00005. PMID: 12797870
  80. Watson A.C., Hughes P.D., Louise Harris M., Hart N., Ware R.J., Wendon J., Green M., Moxham J. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005. PMID: 11445679
  81. Kiryu S., Loring S.H., Mori Y., Rofsky N.M., Hatabu H., Takahashi M. Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magn. Reson. Imaging.* 2006; 24 (10): 1325-1332. DOI: 10.1016/j.mri.2006.08.009. PMID: 17145404
  82. Yonis H., Crognier L., Conil J.M., Serres I., Rouget A., Virtos M., Cougot P., Minville V., Fourcade O., Georges B. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 117. DOI: 10.1186/s12871-015-0091-z. PMID: 26253784
  83. Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., Grasselli G., Patroniti N., Spadaro S., Sala V., Foti G., Pesenti A. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (6): 1483-1491. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827caba0. PMID: 23478659
  84. Dres M., Schmidt M., Ferre A., Mayaux J., Similowski T., Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (12): 2017-2025. DOI: 10.1007/s00134-012-2700-3. PMID: 23011532
  85. Di Mussi R., Spadaro S., Mirabella L., Volta C.A., Serio G., Staffieri F., Dambrosio M., Cinnella G., Bruno F., Grasso S. Impact of prolonged assisted ventilation on diaphragmatic efficiency: NAVA versus PSV. *Crit. Care.* 2016; 20: 1. DOI: 10.1186/s13054-015-1178-0. PMID: 26728475
  86. Grosu H.B., Lee Y.I., Lee J., Eden E., Eikermann M., Rose K.M. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012; 142 (6): 1455-1460. DOI: 10.1378/chest.11-1638. PMID: 23364680
  87. Schepens T., Verbrugge W., Dams K., Corthouts B., Parizel P.M., Jorens P.G. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit. Care.* 2015; 19: 422. DOI: 10.1186/s13054-015-1141-0. PMID: 26639081

88. Zambon M., Beccaria P., Matsuno J., Gemma M., Frati E., Colombo S., Cabrinini L., Landoni G., Zangrillo A. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: an ultrasound study. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (7): 1347-1352. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001657. PMID: 26992064
89. Lerolle N., Guérot E., Dimassi S., Zegdi R., Faisy C., Fagon J.Y., Diehl J.L. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009; 135 (2): 401-407. DOI: 10.1378/chest.08-1531. PMID: 18753469
90. Umbrello M., Formenti P., Longhi D., Galimberti A., Piva I., Pezzi A., Mistraletti G., Marini J.J., Iapichino G. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit. Care.* 2015; 19: 161. DOI: 10.1186/s13054-015-0894-9. PMID: 25886857
91. Spadaro S., Grasso S., Mauri T., Dalla Corte F., Alvisi V., Ragazzi R., Cricca V., Biondi G., Di Mussi R., Marangoni E., Volta C.A. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-016-1479-y. PMID: 27677861
92. Ferrari G., De Filippi G., Elia F., Panero F., Volpicelli G., Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit. Ultrasound J.* 2014; 6 (1): 8. DOI: 10.1186/2036-7902-6-8. PMID: 24949192
93. DiNino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014; 69 (5): 423-427. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111. PMID: 24365607
94. Piropanich P., Romsaiyut S. Use of diaphragm thickening fraction combined with rapid shallow breathing index for predicting success of weaning from mechanical ventilator in medical patients. *J. Intensive Care.* 2018; 6: 6. DOI: 10.1186/s40560-018-0277-9. PMID: 29435329
95. Goligher E.C., Laghi F., Detsky M.E., Farias P., Murray A., Brace D., Brochard L.J., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Ferguson N.D. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (4): 642-649. DOI: 10.1007/s00134-015-3687-3. PMID: 25693448
96. Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Bruells C.S., Levine S., Powers S.K. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1254-1260. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9. PMID: 22425820
97. Vassilakopoulos T. Ultrasonographic monitoring of the diaphragm during mechanical ventilation: the vital pump is vivid, plastic, and vulnerable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1030-1032. DOI: 10.1164/rccm.201507-1466ED. PMID: 26517414
98. Chao D.C., Scheinhorn D.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 1998; 14 (4): 799-817. DOI: 10.1016/S0749-0704(05)70031-2. PMID: 9891638
99. Lellouche F., Mancebo J., Jolliet P., Roeseler J., Schortgen F., Dojat M., Cabello B., Bouadma L., Rodriguez P., Maggiore S., Reynaert M., Mersmann S., Brochard L. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (8): 894-900. DOI: 10.1164/rccm.200511-1780OC. PMID: 16840741
100. Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 626-632. DOI: 10.1164/rccm.200401-042OC. PMID: 15201132
101. Sassoon C.S., Zhu E., Fang L., Sieck G.C., Powers S.K. Positive end-expiratory airway pressure does not aggravate ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in rabbits. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 494. DOI: 10.1186/s13054-014-0494-0. PMID: 25212227
102. Futier E., Constantin J.M., Combaret L., Mosoni L., Roszyk L., Sapin V., At-taïx D., Jung B., Jaber S., Bazin J.E. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit. Care.* 2008; 12 (5): R116. DOI: 10.1186/cc7010. PMID: 18786263
103. Bruells C.S., Breuer T., Maes K., Bergs I., Bleilevens C., Marx G., Weis J., Gayan-Ramirez G., Rossaint R. Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 127. DOI: 10.1186/s12890-016-0285-2. PMID: 27558126
104. Jung B., Constantin J.M., Rossel N., Le Goff C., Sebbane M., Coisel Y., Chanques G., Futier E., Hugon G., Capdevila X., Petrof B., Matecki S., Jaber S. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an *in vivo* and *in vitro* study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (6): 1435-1443. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d7b036. PMID: 20460996
105. Jung B., Sebbane M., Le Goff C., Rossel N., Chanques G., Futier E., Constantin J.M., Matecki S., Jaber S. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an *in vivo* study. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R15. DOI: 10.1186/cc12486. PMID: 23347872
88. Zambon M., Beccaria P., Matsuno J., Gemma M., Frati E., Colombo S., Cabrinini L., Landoni G., Zangrillo A. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: an ultrasound study. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (7): 1347-1352. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001657. PMID: 26992064
89. Lerolle N., Guérot E., Dimassi S., Zegdi R., Faisy C., Fagon J.Y., Diehl J.L. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009; 135 (2): 401-407. DOI: 10.1378/chest.08-1531. PMID: 18753469
90. Umbrello M., Formenti P., Longhi D., Galimberti A., Piva I., Pezzi A., Mistraletti G., Marini J.J., Iapichino G. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit. Care.* 2015; 19: 161. DOI: 10.1186/s13054-015-0894-9. PMID: 25886857
91. Spadaro S., Grasso S., Mauri T., Dalla Corte F., Alvisi V., Ragazzi R., Cricca V., Biondi G., Di Mussi R., Marangoni E., Volta C.A. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-016-1479-y. PMID: 27677861
92. Ferrari G., De Filippi G., Elia F., Panero F., Volpicelli G., Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit. Ultrasound J.* 2014; 6 (1): 8. DOI: 10.1186/2036-7902-6-8. PMID: 24949192
93. DiNino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014; 69 (5): 423-427. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111. PMID: 24365607
94. Piropanich P., Romsaiyut S. Use of diaphragm thickening fraction combined with rapid shallow breathing index for predicting success of weaning from mechanical ventilator in medical patients. *J. Intensive Care.* 2018; 6: 6. DOI: 10.1186/s40560-018-0277-9. PMID: 29435329
95. Goligher E.C., Laghi F., Detsky M.E., Farias P., Murray A., Brace D., Brochard L.J., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Ferguson N.D. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (4): 642-649. DOI: 10.1007/s00134-015-3687-3. PMID: 25693448
96. Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Bruells C.S., Levine S., Powers S.K. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1254-1260. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9. PMID: 22425820
97. Vassilakopoulos T. Ultrasonographic monitoring of the diaphragm during mechanical ventilation: the vital pump is vivid, plastic, and vulnerable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1030-1032. DOI: 10.1164/rccm.201507-1466ED. PMID: 26517414
98. Chao D.C., Scheinhorn D.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 1998; 14 (4): 799-817. DOI: 10.1016/S0749-0704(05)70031-2. PMID: 9891638
99. Lellouche F., Mancebo J., Jolliet P., Roeseler J., Schortgen F., Dojat M., Cabello B., Bouadma L., Rodriguez P., Maggiore S., Reynaert M., Mersmann S., Brochard L. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (8): 894-900. DOI: 10.1164/rccm.200511-1780OC. PMID: 16840741
100. Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 626-632. DOI: 10.1164/rccm.200401-042OC. PMID: 15201132
101. Sassoon C.S., Zhu E., Fang L., Sieck G.C., Powers S.K. Positive end-expiratory airway pressure does not aggravate ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in rabbits. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 494. DOI: 10.1186/s13054-014-0494-0. PMID: 25212227
102. Futier E., Constantin J.M., Combaret L., Mosoni L., Roszyk L., Sapin V., At-taïx D., Jung B., Jaber S., Bazin J.E. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit. Care.* 2008; 12 (5): R116. DOI: 10.1186/cc7010. PMID: 18786263
103. Bruells C.S., Breuer T., Maes K., Bergs I., Bleilevens C., Marx G., Weis J., Gayan-Ramirez G., Rossaint R. Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 127. DOI: 10.1186/s12890-016-0285-2. PMID: 27558126
104. Jung B., Constantin J.M., Rossel N., Le Goff C., Sebbane M., Coisel Y., Chanques G., Futier E., Hugon G., Capdevila X., Petrof B., Matecki S., Jaber S. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an *in vivo* and *in vitro* study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (6): 1435-1443. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d7b036. PMID: 20460996
105. Jung B., Sebbane M., Le Goff C., Rossel N., Chanques G., Futier E., Constantin J.M., Matecki S., Jaber S. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an *in vivo* study. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R15. DOI: 10.1186/cc12486. PMID: 23347872

106. Schellekens W.J., van Hees H.W., Kox M., Linkels M., Acuña G.L., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Hypercapnia attenuates ventilator-induced diaphragm atrophy and modulates dysfunction. *Crit. Care.* 2014; 18 (1): R28. DOI: 10.1186/cc13719. PMID: 24506836
107. Heunks L.M., Ottenheim C. Diaphragm-protective mechanical ventilation to improve outcomes in ICU patients? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (2): 150-152. DOI: 10.1164/rccm.201710-2002ED. PMID: 29182892
108. Chuang M.L., Chou Y.L., Lee C.Y., Huang S.F. Instantaneous responses the high-frequency chest wall oscillation in patients with acute pneumonic respiratory failure receiving mechanical ventilation: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e5912. DOI: 10.1097/MD.0000000000005912. PMID: 28248854
109. Servais S., Letexier D., Favier R., Duchamp C., Desplanches D. Prevention of unloading-induced atrophy by vitamin E supplementation: links between oxidative stress and soleus muscle proteolysis? *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (5): 627-635. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.001. PMID: 17291986
110. Howe K.P., Clochesy J.M., Goldstein L.S., Owen H. Mechanical ventilation antioxidant trial. *Am. J. Crit. Care.* 2015; 24 (5): 440-445. DOI: 10.4037/ajcc2015335. PMID: 26330437
111. Kim W.Y., Park S.H., Kim W.Y., Huh J.W., Hong S.B., Koh Y., Lim C.M. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J. Crit. Care.* 2016; 33: 145-150. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.007. PMID: 26948253
112. Schellekens W.J., van Hees H.W., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice. *Crit. Care.* 2015; 19: 69. DOI: 10.1186/s13054-015-0798-8. PMID: 25888356
113. van Hees H.W., Andrade Acuña G., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M.A. Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 162 (3): 566-573. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01048.x. PMID: 20880026
114. Doorduyn J., Sinderby C.A., Beck J., Stegeman D.F., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (1): 90-95. DOI: 10.1164/rccm.201107-1268OC. PMID: 21960535
115. Ayas N.T., McCool F.D., Gore R., Lieberman S.L., Brown R. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 2018-2020. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806147. PMID: 10351955
116. Masmoudi H., Coirault C., Demoule A., Mayaux J., Bewin M., Romero N., Assouad J., Similowski T. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 280-283. DOI: 10.1183/09031936.00045613. PMID: 23813311
117. Yang M., Wang H., Han G., Chen L., Huang L., Jiang J., Li S. Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle Nerve.* 2013; 48 (6): 958-962. DOI: 10.1002/mus.23850. PMID: 23512776
118. Breuer T., Hatam N., Grabiger B., Marx G., Behnke B.J., Weis J., Kopp R., Gayan-Ramirez G., Zoremba N., Bruells C.S. Kinetics of ventilation-induced changes in diaphragmatic metabolism by bilateral phrenic pacing in a piglet model. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35725. DOI: 10.1038/srep35725. PMID: 27759115
119. Ahn B., Beaver T., Martin T., Hess P., Brumback B.A., Ahmed S., Smith B.K., Leeuwenburgh C., Martin A.D., Ferreira L.F. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2014; 190 (7): 837-839. DOI: 10.1164/rccm.201405-0993LE. PMID: 25271750
120. Martin A.D., Joseph A.M., Beaver T.M., Smith B.K., Martin T.D., Berg K., Hess P.J., Deoghare H.V., Leeuwenburgh C. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): e152-e156. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fdf. PMID: 24126442
121. Mankowski R.T., Ahmed S., Beaver T., Dirain M., Han C., Hess P., Martin T., Smith B.K., Someya S., Leeuwenburgh C., Martin A.D. Intraoperative hemidiaphragm electrical stimulation reduces oxidative stress and upregulates autophagy in surgery patients undergoing mechanical ventilation: exploratory study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 305. DOI: 10.1186/s12967-016-1060-0. PMID: 27784315
122. Onders R.P., Markowitz A., Ho V.P., Hardacre J., Novitsky Y., Towe C., Elmo M., Kaplan C., Schilz R. Completed FDA feasibility trial of surgically placed temporary diaphragm pacing electrodes: a promising option to prevent and treat respiratory failure. *Am. J. Surg.* 2018; 215 (3): 518-521. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.054. PMID: 29195690
106. Schellekens W.J., van Hees H.W., Kox M., Linkels M., Acuña G.L., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Hypercapnia attenuates ventilator-induced diaphragm atrophy and modulates dysfunction. *Crit. Care.* 2014; 18 (1): R28. DOI: 10.1186/cc13719. PMID: 24506836
107. Heunks L.M., Ottenheim C. Diaphragm-protective mechanical ventilation to improve outcomes in ICU patients? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (2): 150-152. DOI: 10.1164/rccm.201710-2002ED. PMID: 29182892
108. Chuang M.L., Chou Y.L., Lee C.Y., Huang S.F. Instantaneous responses the high-frequency chest wall oscillation in patients with acute pneumonic respiratory failure receiving mechanical ventilation: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e5912. DOI: 10.1097/MD.0000000000005912. PMID: 28248854
109. Servais S., Letexier D., Favier R., Duchamp C., Desplanches D. Prevention of unloading-induced atrophy by vitamin E supplementation: links between oxidative stress and soleus muscle proteolysis? *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (5): 627-635. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.001. PMID: 17291986
110. Howe K.P., Clochesy J.M., Goldstein L.S., Owen H. Mechanical ventilation antioxidant trial. *Am. J. Crit. Care.* 2015; 24 (5): 440-445. DOI: 10.4037/ajcc2015335. PMID: 26330437
111. Kim W.Y., Park S.H., Kim W.Y., Huh J.W., Hong S.B., Koh Y., Lim C.M. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J. Crit. Care.* 2016; 33: 145-150. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.007. PMID: 26948253
112. Schellekens W.J., van Hees H.W., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice. *Crit. Care.* 2015; 19: 69. DOI: 10.1186/s13054-015-0798-8. PMID: 25888356
113. van Hees H.W., Andrade Acuña G., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M.A. Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 162 (3): 566-573. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01048.x. PMID: 20880026
114. Doorduyn J., Sinderby C.A., Beck J., Stegeman D.F., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (1): 90-95. DOI: 10.1164/rccm.201107-1268OC. PMID: 21960535
115. Ayas N.T., McCool F.D., Gore R., Lieberman S.L., Brown R. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 2018-2020. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806147. PMID: 10351955
116. Masmoudi H., Coirault C., Demoule A., Mayaux J., Bewin M., Romero N., Assouad J., Similowski T. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 280-283. DOI: 10.1183/09031936.00045613. PMID: 23813311
117. Yang M., Wang H., Han G., Chen L., Huang L., Jiang J., Li S. Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle Nerve.* 2013; 48 (6): 958-962. DOI: 10.1002/mus.23850. PMID: 23512776
118. Breuer T., Hatam N., Grabiger B., Marx G., Behnke B.J., Weis J., Kopp R., Gayan-Ramirez G., Zoremba N., Bruells C.S. Kinetics of ventilation-induced changes in diaphragmatic metabolism by bilateral phrenic pacing in a piglet model. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35725. DOI: 10.1038/srep35725. PMID: 27759115
119. Ahn B., Beaver T., Martin T., Hess P., Brumback B.A., Ahmed S., Smith B.K., Leeuwenburgh C., Martin A.D., Ferreira L.F. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2014; 190 (7): 837-839. DOI: 10.1164/rccm.201405-0993LE. PMID: 25271750
120. Martin A.D., Joseph A.M., Beaver T.M., Smith B.K., Martin T.D., Berg K., Hess P.J., Deoghare H.V., Leeuwenburgh C. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): e152-e156. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fdf. PMID: 24126442
121. Mankowski R.T., Ahmed S., Beaver T., Dirain M., Han C., Hess P., Martin T., Smith B.K., Someya S., Leeuwenburgh C., Martin A.D. Intraoperative hemidiaphragm electrical stimulation reduces oxidative stress and upregulates autophagy in surgery patients undergoing mechanical ventilation: exploratory study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 305. DOI: 10.1186/s12967-016-1060-0. PMID: 27784315
122. Onders R.P., Markowitz A., Ho V.P., Hardacre J., Novitsky Y., Towe C., Elmo M., Kaplan C., Schilz R. Completed FDA feasibility trial of surgically placed temporary diaphragm pacing electrodes: a promising option to prevent and treat respiratory failure. *Am. J. Surg.* 2018; 215 (3): 518-521. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.054. PMID: 29195690

Поступила 10.04.18

Received 10.04.18