

**ДЕЙ АЛЕКСАНДРА АНАТОЛЬЕВНА**

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У  
ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

3.1.29 – пульмонология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Благовещенск, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет, Школа Биомедицины»

**Научный руководитель:**

**Гельцер Борис Израйльевич**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Молчанова Ольга Викторовна** - доктор медицинских наук, доцент, КГБОУДПО «Института повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, профессор кафедры терапии и профилактической медицины

**Нахамчен Леонид Гиршевич** – кандидат медицинских наук, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится «22» декабря 2021 г. в 11 часов 30 минут** на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 (Д999.199.02) при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, д. 22) и на сайте <https://cfpd.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021

Ученый секретарь

Приходько Анна Григорьевна

диссертационного совета

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** Внебольничная пневмония (ВП) одно из самых распространенных острых инфекционных заболеваний в большинстве стран мира (Авдеев С.Н. с соавт., 2017, Чучалин А.Г, 2016). В РФ за 2018 год показатель заболеваемости ВП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017г., что указывает на тенденцию к ее росту (Биличенко Т.Н. с соавт., 2018). Смертность от ВП тяжелого течения в различных возрастных группах варьирует от 25% до 58% (Колосов В.П. с соавт., 2017). Традиционно высокий уровень заболеваемости фиксируется среди молодых людей, находящихся в организованных коллективах, где возникают условия, которые способствуют распространению острых респираторных инфекций, в том числе ВП (Райчева М.В. с соавт., 2016). Так, наибольшее количество случаев ВП среди военнослужащих регистрируется у новобранцев, для которых характерны двукратные сезонные подъёмы заболеваемости (Добрых В.А. с соавт., 2020, Зайцев А.А., 2018). Известно, что широчайший спектр микроорганизмов, вызывающих легочное воспаление, и индуцированные этими факторами метаболические процессы, характеризуются весьма ограниченным набором патобиохимических закономерностей (Постникова Л.Б. с соавт., 2020, Науширванов О.Р. с соавт., 2020, Круглякова Л.В. с соавт., 2019). К наиболее общим из них относят оксидативный и нитрозативный стресс, дисбаланс в системе цитокинов с преобладанием их провоспалительного пула, избыточную протеолитическую активность, деградацию внеклеточного матрикса и другие (Горбунов А.Ю. с соавт., 2018, Соодаева С.К. с соавт., 2017, Хадарцев А.А. с соавт., 2017,). Реализация этих процессов при ВП может проявляться нарушением функционального статуса различных органов и систем, в том числе скелетной мускулатуры (Мещерякова Н.Н. с соавт., 2020). В отдельных работах показано, что при ВП регистрируется десинхронизация показателей растяжимости, силы и выносливости скелетной мускулатуры, в том числе дыхательных мышц (ДМ) (Макарова М.Р. с соавт., 2020; Severin R. et. all, 2020; Сомов Д.А. с соавт., 2015).

ДМ являются эффекторным звеном в сложной структуре регуляции дыхания, осуществляющих легочную вентиляцию в соответствии с текущими запросами организма. Сила ДМ является важнейшим индикатором их функционального состояния, а ее снижение указывает на формирование респираторно-мышечной дисфункции, которая вносит существенный вклад в развитие вентиляционных нарушений и дыхательной недостаточности у больных с патологией органов дыхания (Сегизбаева М.О. с соавт., 2019, Weatherald J. et al, 2017, Panagiotou M. et al, 2016, Данилова Г.А. с соавт., 2016, Александрова Н.П., 2012). Вместе с тем, функциональный статус ДМ при ВП изучен недостаточно, что послужило основанием для более детального исследования клинических и функционально-метаболических аспектов данной проблемы.

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на значительное количество исследований, которые посвящены изучению различных клиничко-патофизиологических аспектов дисфункции ДМ при заболеваниях органов дыхания, кровообращения, центральной и периферической нервной системы в литературе практически отсутствуют данные об их функциональном статусе у больных ВП. До настоящего времени не в полной мере изучены патогенетические механизмы респираторно-мышечной дисфункции при этой патологии. Кроме того, отсутствуют данные о возможном влиянии соматической конституции и общей мышечной массы больных ВП на силу ДМ, а также полноту восстановления их функционального статуса после перенесенного заболевания.

#### **Цель исследования**

На основе комплексных клиничко-функциональных, биохимических и иммунологических исследований оценить функциональный статус дыхательных мышц у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией и его возможные взаимосвязи с патогенетическими факторами данного заболевания.

#### **Задачи исследования**

1. Определить динамику изменений силовых характеристик дыхательных мышц у лиц молодого возраста с различным клиническим

течением внебольничной пневмонии в разгар заболевания и в период реконвалесценции.

2. Оценить взаимосвязи индикаторов силы дыхательных мышц с типом соматической конституции и массой скелетной мускулатуры у больных внебольничной пневмонией с различным клиническим течением.

3. По результатам сопоставления силовых характеристик дыхательных мышц и биомаркеров эндогенной интоксикации оценить ее патофизиологическое значение в развитии дисфункции дыхательных мышц у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией.

4. Оценить наличие взаимосвязей между показателями перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и силовыми индикаторами дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией с различным клиническим течением.

Определить роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией.

### **Научная новизна**

Впервые выявлены особенности изменений силовых индикаторов ДМ у лиц молодого возраста с различным клиническим течением ВП в динамике заболевания. Установлено, что показатели силы ДМ у больных ВП имели минимальные значения в разгар заболевания и не достигали референсного уровня в период реконвалесценции. Показано, что даже при ВП нетяжелого течения имеет место относительно равномерное снижение силы как инспираторных, так и экспираторных ДМ. У больных с тяжелым течением ВП указанные изменения выражены более значительно. Впервые для оценки сократительного потенциала ДМ у реконвалесцентов использован индекс утомления (ИУ), позволяющий оценить полноту восстановления силы ДМ после перенесенного заболевания. Впервые показано, что у больных ВП с астеническим соматотипом по сравнению с гиперстениками регистрируются более низкие значения силы ДМ, которые в период реконвалесценции не

достигали уровня контрольных значений. Аналогичная динамика изменений силовых индикаторов имела место и у больных ВП с массой скелетной мускулатуры менее 35% от общей массы тела (ОМТ). Впервые показано, что ограничение сократительного потенциала ДМ связано не только с объемом альвеолярного воспаления, но и с тяжестью ЭИ. Установлено, что дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе (ОАС) с гиперпродукцией липопероксидов и дефицитом внутриклеточного антиоксиданта глутатиона является одним из важных патогенетических механизмов дисфункции ДМ при ВП. Впервые показано патофизиологическое значение цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции ДМ при ВП, реализация которых ассоциируется с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, а также их растворимых ингибиторов и лиганд-рецепторов и недостаточной продукцией противовоспалительных цитокинов.

### **Практическая значимость работы и внедрение результатов**

Исследование силы ДМ является информативным инструментом для комплексной оценки респираторных функций у больных ВП в динамике заболевания. Степень отклонения индикаторов силы ДМ от должных значений при различных клинических вариантах ВП позволяет уточнить выраженность респираторно-мышечной дисфункции и ее значение в патогенезе вентиляционных нарушений и дыхательной недостаточности. Использование респираторных нагрузочных тестов у реконвалесцентов позволяет оценить полноту восстановления сократительной функции инспираторных и экспираторных ДМ и с учетом полученных данных разработать программы персонафицированной реабилитации лиц, перенесших ВП.

**Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность пульмонологических отделений 439-го Военного госпиталя, 1477-го Военного-морского госпиталя МО РФ, медицинского центра ДВФУ. Полученные данные, отраженные в диссертации, используются в учебном процессе при реализации образовательных программ студентов и ординаторов в школе биомедицины Дальневосточного федерального университета.**

## **Основные положения, выносимые на защиту:**

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У лиц молодого возраста в разгар внебольничной пневмонии развивается дисфункция дыхательных мышц, соответствующая степени тяжести заболевания.
2. Функциональный статус дыхательных мышц у лиц молодого возраста с различным течением внебольничной пневмонии зависит от типа соматической конституции и массы скелетной мускулатуры.
3. Развитие дисфункции дыхательных мышц и ее выраженность при ВП ассоциируется с тяжестью эндогенной интоксикации, проявления которой тесно связаны с дисбалансом в оксидантно-антиоксидантной системе и цитокиновом статусе.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов.**

Достоверность результатов диссертационного исследования основана на результатах статистической обработки полученных данных с применением пакета прикладных программ Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc. 2010) и апробации материалов научного исследования на международных и всероссийских конференциях.

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 7 статей в изданиях, рекомендуемых ВАК, из них 6 в журналах, индексируемых базами Scopus и Web of Science, 6 работ в материалах и сборниках международных, всероссийских научно-практических конференций и национальных конгрессах

**Личный вклад автора.** Автор лично провел анализ литературных сведений по теме диссертационного исследования, провел основную часть исследования, выполнил обработку и анализ данных, участвовал в обсуждении полученных результатов и написании научных статей, подготовке материалов конференций, где выступал с докладами.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования,

результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст диссертации содержит 130 страниц машинописного текста. Материалы представлены 17 таблицами и 10 рисунками. Библиографический указатель содержит 98 отечественных и 93 зарубежных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включено 126 больных ВП, которые находились на стационарном лечении в пульмонологических отделениях 1477-го Военно-морского госпиталя МО РФ и 439-го Военного госпиталя МО РФ в 2017-2020 годах. Критериями включения в исследование был диагноз ВП, был установлен по результатам клинических, рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества и согласие на участие в исследовании. Все обследованные были лицами мужского пола в возрасте от 18 до 26 лет с медианой 19,8 лет и 95% доверительным интервалом – ДИ [18,6-21,4]. В зависимости от тяжести клинического течения ВП выделено 2 группы больных. Группу с нетяжелой ВП (НВП) составили 92 (73%) пациента, а с тяжелой ВП (ТВП) – 34 (27%). Больные НВП были госпитализированы в пульмонологические отделения стационаров по эпидемическим показаниям. Этиологическая структура больных ВП была представлена *Streptococcus pneumoniae* - 57,4%; *Haemophilus influenzae* - 23,4%, *Mycoplasma pneumoniae* - 13,4%, *Chlamydia pneumoniae* - 5,8%. Лечение проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, согласно действующим клиническим рекомендациям. Средние сроки госпитализации составили 14,6±0,7 дней при НВП и 18,6±1,3 - при ТВП. В контрольную группу вошли 45 здоровых лиц того же возраста и пола. При госпитализации больным ВП проведены стандартные клиничко-лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, рентгенография органов грудной полости, ЭКГ и спирография.

Верификацию степени тяжести ЭИ проводили с использованием гематологических индексов интоксикации: гематологического (ГПИ), лейкоцитарного (ЛИИ), ядерного (ЯИИ) и индекса Кребса (Бородин Е.А. и соавт., 2003). Для определения перечисленных показателей использовали данные расширенных лейкограмм. Молекулы средней массы определяли методом спектрофотометрии в депротеинизированной сыворотке крови при помощи микропланшетного спектрофотометра  $\mu$ Quant (Biotek Instruments Inc., США). Уровень перекисного окисления липидов определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в гемолизате эритроцитов по образованию окрашенного триметинового комплекса с 2-тиобарбитуровой кислотой, общую антиоксидантную активность (АОА) плазмы крови определяли по величине торможения перекисного окисления липидов в модельной системе желточных липопротеидов (Клебанов Г.И., 1988). Интенсивность первой линии АОЗ - по активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы - по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси (Никифоров А.П., 1995), а СОД в эритроцитах по методу М. Nishikini (1972). Состояние редокс-системы изучали по уровню восстановленного глутатиона (ГЛ), активности глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в цельной крови (Новгородцева Т.П., 2003).

В сыворотке крови определяли концентрации IL-2, IL-8, IL-10, базисного фактора роста фибробластов (FGF2), трансформирующего фактора роста - бета (TGF- $\beta$ ), TNF- $\alpha$  и растворимого рецептора к TNF- $\alpha$  (RITNF $\alpha$  (p55)) методом проточной цитометрии на аппарате BDFACS CantoII (USA) с помощью тест-систем этой компании. Полученные данные обрабатывали с использованием программы FCAPArray 3,0.

Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографах «Spirolab III» (Италия) и СПИРОТЕСТ (Фарм-Инвест, Россия).

Оценка силы ДМ проводилась с помощью устройства MicroRPM (CareFusion, Великобритания) путем определения максимальных статических давлений в полостях носа и рта при «закрытых» дыхательных путях (SNIP– Sniff

Nasal Inspiratory Pressure, Max IP – Maximum Inspiratory Pressure и MEP – Maximum Expiratory Pressure), а также MAX.RPD (maximal rate of pressure development) вдоха и выдоха. Силу ДМ регистрировали в положении обследуемых сидя после 3-х кратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата. По ранее разработанной модели проведен расчет должных величин (ДВ) для Max EP, Max IP, SNIP (Гельцер Б.И. с соавт., 2018). Степень утомления ДМ у здоровых лиц и реконвалесцентов ВП исследовали посредством проведения нагрузочных проб на побудительных спирометрах с регулируемым экспираторным и инспираторным сопротивлением TheraPEP и Coach 2 (Smiths Medical, Великобритания). Определяли исходные уровни Max EP, Max IP и SNIP с последующим предъявлением экспираторной (20 см вод. ст.) и инспираторной (10 см вод. ст.) нагрузки на ДМ в течение 10 последовательных дыхательных циклов и повторной регистрацией перечисленных показателей. ИУ ДМ рассчитывался по формуле:  $(A-B)/A \cdot 100\%$ , где А – сила ДМ до нагрузки (см вод. ст.), а В – сила ДМ после нагрузки (см вод. ст.). Расчет ИУ проводился отдельно для экспираторных мышц по показателю Max EP, для инспираторных – по Max IP и для диафрагмы – по SNIP.

По стандартной методике определяли антропометрические показатели: окружности предплечья, голени, плеча, бедра, грудной клетки, рост и общую массу тела (ОМТ). Средняя толщина кожно-жировых складок определялась в 9 стандартных точках посредством электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия) с последующим вычислением массы скелетной мускулатуры (МСМ) по формуле Й. Матейки и отношения МСМ/ОМТ (в %). Для верификации соматотипов обследованных рассчитывали индекс Пинье.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик: средних значений, ошибки средней, медиан (МЕ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ), непараметрических тестов Манна-Уитни, Стьюдента и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали  $\chi^2$ -тест. Статистически

значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Кластерный анализ проводили с использованием нейронных сетей Кохонена и К-средних. Оценку валидности кластеризации выполняли с помощью индекса Дэвиса-Болдина. Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio v.10.153.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты исследования силы дыхательных мышц у больных ВП в разгар заболевания и в период реконвалесценции**

На первом этапе исследования на однородной группе больных НВП оценивали степень отклонения силовых индикаторов ДМ от уровня здоровых лиц и ДВ, а также взаимосвязь изучаемых параметров с типом соматической конституции и МСМ. Анализ силовых характеристик ДМ у больных НВП в разгар заболевания демонстрировал достоверное снижение их средних значений по отношению к группе контроля. Аналогичные различия фиксировались при сравнении фактически измеренных и ДВ. У здоровых лиц эти соотношения составляли 98%-106%, а у больных НВП – 73,2% - 83,8%, что свидетельствовало о незначительно выраженной дисфункции ДМ экспираторно-инспираторного типа (табл.1). Среди анализируемых индикаторов наиболее значимо снижались показатели максимальной скорости подъема экспираторного ( $MaxRPD_{выд}$ ) и инспираторного ( $MaxRPD_{вд}$ ) давлений в ротовой полости - в 2,1 и 1,2 раза соответственно. В период реконвалесценции у больных НВП только показатели силы инспираторных ДМ ( $SNIP$ ,  $Max IP$ ,  $MaxRPD_{вд}$ ) достигали контрольных значений, а индикаторы  $Max EP$  и  $MaxRPD_{выд}$  были достоверно ниже, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), что указывало на сохраняющуюся дисфункцию экспираторных ДМ.

При сопоставлении результатов измерения силы ДМ и клинико-рентгенологической картины у больных НВП было выявлено наиболее низкие значения индикаторов  $MIP$ ,  $SNIP$ ,  $MaxRPD_{вд}$  при локализации очагов альвеолярного воспаления в базальных сегментах нижних долей легких, что может объясняться вовлечением в воспалительный процесс диафрагмальной плевры и ограничением функциональной активности диафрагмы. В нашем

исследовании это продемонстрировано достоверно низким уровнем SNIP в острый период заболевания, что было зарегистрировано у 20 (18%) больных НВП. Анализ вентиляционной функции легких показал, что у 23 (25%) больных НВП в период разгара снижались некоторые скоростные показатели, которые характеризуют проходимость дыхательных путей. Так, ПОСвыд составляла  $68,7 \pm 3,1\%$  от ДВ, а СОС25-75 -  $74,2 \pm 2,3\%$ . Остальные скоростные и объемные параметры вентиляционной функции оставались в пределах нормы. Корреляционный анализ демонстрировал наличие прямых взаимосвязей средней интенсивности между Max EP и MaxRPDвыд - с одной стороны и ПОСвыд и СОС25-75-с другой ( $r_1=0,51$ ,  $r_2=0,48$ ,  $r_3=0,54$  и  $r_4=0,65$ , соответственно,  $p_1=0,034$ ,  $p_2=0,018$ ,  $p_3=0,017$ ,  $p_4=0,0021$ ), что указывало на ассоциацию изучаемых явлений.

**Таблица 1**

**Показатели силы ДМ у больных ВП различной степени тяжести, (M±m).**

Показатели силы ДМ	Здоровые n=45	Больные НВП n=92	Больные ТВП n=34	Реконвалесценты n=126
Max EP, см вод. ст	133,7±4,8	78,6±5,1*	65,7±3,7*	$\frac{104,3 \pm 4,2^*}{84,5 \pm 3,3^{\Delta}}$
Max EP, % от должного	106,8±2,1	82,8±3,1*	68,3±2,4 <sup>Δ</sup>	$\frac{88,5 \pm 3,8}{75,7 \pm 5,1^*}$
Max IP, см вод. ст.	94,8±3,9	84,5±4,3	67,4±4,1 <sup>Δ</sup> *	$\frac{88,4 \pm 6,2}{75,7 \pm 3,7^*}$
Max IP, % от должного	98,5±3,7	76,6±5,2*	68,1±2,8*	$\frac{83,7 \pm 4,5}{74,2 \pm 6,1^*}$
SNIP, см вод. ст.	95,6±3,8	73,2±3,3*	68,6±4,2	$\frac{85,3 \pm 5,3}{77,4 \pm 2,8^*}$
SNIP, % от должного	98,4±3,1	78,5±3,2*	71,3±2,1*	$\frac{79,6 \pm 5,9}{72,8 \pm 3,7^*}$
MaxRPDвд, см вод. ст./с	464,6±34,1	377,5±36,2	272,4±11,2*	$\frac{392,8 \pm 18,6}{314 \pm 14,2^*}$
MaxRPDвыд, см вод. ст./с	662,2±52,4	316,5±21,7*	301,5±19,8*	$\frac{487 \pm 17,3^*}{378,4 \pm 11,4^{\Delta}}$

Примечание. \*-обозначена достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым лицам. Δ-достоверность различий между больными НВП и ТВП. В числителе - реконвалесценты НВП, в знаменателе-реконвалесценты ТВП.

Результаты сравнительного анализа индикаторов силы ДМ у здоровых лиц с различной соматической конституцией свидетельствовали о влиянии данного фактора на их функциональный статус (табл. 2). При этом достоверные различия силовых показателей фиксировались только между когортами обследованных с астеническим и гиперстеническим соматотипами. Так, у астеников больных НВП в разгар заболевания зарегистрированы минимальные значения силовых индикаторов ДМ, из которых только Max IP и MaxRPDвд достигали референсного уровня перед выпиской из стационара. У обследованных с нормостеническим и гиперстеническим соматотипами в период реконвалесценции не соответствовали уровню контроля только показатели MAX.RPD. Анализ показателей силы ДМ у больных НВП с различной МСМ демонстрировал наличие взаимосвязей анализируемых показателей, что указывало на роль мышечного компонента в обеспечении респираторных функций. Так, в группе контроля у лиц с МСМ/ОМТ менее 35% и более 40% достоверные различия силы ДМ фиксировались по всем измеренным показателям, за исключением SNIP. Среди лиц группы контроля с минимальным и максимальным объемом МСМ расхождения анализируемых показателей для Max EP, Max IP, MaxRPDвд и MaxRPDвыд составили 27%, 39%, 77% и 26%, соответственно. Анализ силы ДМ в аналогичных группах в разгар НВП выявил минимальный уровень всех показателей силы ДМ у больных с МСМ/ОМТ менее 35%, а максимальный - среди больных с МСМ/ОМТ более 40%. При этом различия показателей Max EP и Max IP были менее выраженным (14% и 30% соответственно), уровень MaxRPDвд и MaxRPDвыд соответствовал степени различий у здоровых лиц (80% и 29% соответственно), а показатель SNIP достоверно не различался.

Оценка функционального состояния ДМ у лиц молодого возраста с различным клиническим течением ВП демонстрировала, что при ТВП по сравнению с НВП силовые индикаторы имели более низкие значения, что было наиболее заметно в разгар заболевания. В этот период у больных с НВП отклонения средних значений силовых характеристик ДМ от ДВ для Max EP,

Max IP, SNIP фиксировались на уровне 83,8%, 75,6% и 78,5%, а у больных ТВП – на уровне 68,3%, 68,1% и 71,3%. В период реконвалесценции у больных ВП сохранялись признаки дисфункции ДМ, которые были более заметными после перенесенной ВП тяжелого течения. Для оценки функционального статуса ДМ у реконвалесцентов использовали тесты с добавочной экспираторной и инспираторной нагрузкой. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе здоровых лиц умеренное сопротивление дыханию не приводит к утомлению ДМ, а ИУ не зависит от МСМ. При этом установлено, что ИУ инспираторных ДМ был достоверно ниже по сравнению с ИУ экспираторных ДМ, что свидетельствует об их более высокой толерантности к резистивным нагрузкам. В группе реконвалесцентов ВП с МСМ <35% установлен максимальный уровень ИУ, что демонстрирует существенное снижение толерантности ДМ к респираторным нагрузкам. При увеличении МСМ у реконвалесцентов отмечено снижение ИУ, что указывает на возрастание толерантности ДМ к резистивным нагрузкам при большем объеме общей мышечной массы.

**Таблица 2.**

**Показатели силы ДМ у здоровых и больных ВП с различными типами соматической конституции**

Группы обследованных	Типы конституции	Показатели силы ДМ				
		Max EP, см вод. ст.	Max IP, см вод. ст.	SNIP, см вод.ст.	MAX.RPD, в д см вод. ст./с	MAX.RPD, вы д см вод. ст./с
Здоровые n=45	A (n=11)	110,4±5,3	86,8±3,2	84,7±4,3	348±26,6	634,5±56,1
	H (n=15)	125,1±6,7	92,5±5,5	95,5±4,1	534,2±38,1	732,1±82,3
	Г (n=19)	148,2±8,4 $\Delta$	112,4±6,1 $\Delta$	106,8±5,5 $\Delta$	698,1±47,3 $\Delta$	854,5±64,8 $\Delta$
Больные НВП n=92	A (n=23)	<u>75,3±5,2*</u> 84,3±4,7*	<u>67,4±2,6*</u> 75,4±2,1	<u>63,2±2,8*</u> 72,3±3,7	<u>217,2±18,1*</u> 246,8±25,4	<u>267±18,3*</u> 354,2±21,6*
	H (n=25)	<u>82,5±5,2*</u> 110,4±6,8	<u>70,2±3,5*</u> 96,5±4,3	<u>74,3±3,4*</u> 83,8±4,3	<u>248,9±15,7*</u> 454±31,2	<u>294,6±37,4*</u> 432,8±43,7*
	Г (n=17)	<u>102,6±7,6*</u> 128,4±6,5	<u>98,4±4,6*</u> 103±3,7	<u>75,2±2,7*</u> 102,4±3,6	<u>275±35,7*</u> 585±28,6	<u>352±13,29*</u> 539±33,4*

Примечание: А-астеники, Н-нормостеники, Г-гиперстеники. В числителе-показатели ДМ в разгар заболевания, в знаменателе перед выпиской. \*-достоверность различий по отношению к соответствующему соматотипу здоровых лиц.  $\Delta$ -достоверность различий между здоровыми астениками и гиперстениками.

**Оценка силы ДМ у больных ВП с различной тяжестью эндогенной интоксикации.**

Проведена кластеризация индикаторов ЭИ и силы ДМ у больных ВП с учетом 7 критериальных факторов (ЛИИ, ЯИИ, ГПИ, молекулы средней массы, Max EP, Max IP, SNIP), медианы которых были выше их нормативных и контрольных значений, что позволило выделить среди обследованных 3 кластера. При этом, индекс Дэвиса-Болдина, который характеризует точность кластеризации, был равен 0,84, что свидетельствует о приемлемости ее результатов. Диапазон размаха гематологических показателей и молекул средней массы позволил отнести больных ВП первого кластера к ЭИ легкой степени, второго - к ЭИ средней тяжести, а третьего – к ЭИ тяжелой степени. В первый кластер вошли 62 больных НВП, во второй 39 (с НВП-30 и с ТВП – 9), а третий был представлен 25 больными ТВП.

В первом кластере фиксировался неравномерный рост отдельных показателей ЭИ, среди которых максимальных значений достигал ГПИ (в 3,2 раза превышали контрольные значения). Среди остальных индикаторов ЭИ по отношению к группе контроля отмечен умеренный рост, который составлял от 14% до 25%. При этом уровень ИК соответствовал уровню здоровых лиц ( $p>0,05$ ). У этой когорты обследованных наиболее выраженной была дисфункция экспираторных ДМ: Max EP по отношению к контролю снижался на 55%, MaxRPDвыд - на 39%. При этом ограничение силы инспираторных ДМ было менее выраженным: уровень Max IP сокращался на 17%, SNIP - на 7%, MaxRPDвд - на 29%. У реконвалесцентов первого кластера отмечена тенденция к восстановлению функционального статуса ДМ до уровня контроля. При этом референсных значений достигали только индикаторы силы инспираторных мышц (Max IP, SNIP и MaxRPDвд), а Max EP и MaxRPDвыд были достоверно снижены, что указывало на сохраняющуюся дисфункцию только экспираторных ДМ. Во втором кластере все показатели ЭИ и силы ДМ в разгар ВП занимали промежуточное положение по отношению к больным ВП первого и второго кластеров. Сопоставление результатов измерений силовых индикаторов ДМ среди больных НВП и ТВП, вошедших в эту когорту, показало, что они существенно не отличались между собой, несмотря на различные объемы

воспаления альвеолярной ткани. Среди реконвалесцентов этой когорты обследованных уровню контрольной группы соответствовал только показатель SNIP, а остальные индикаторы силы ДМ достоверно уступали им, что свидетельствовало о восстановлении функционального статуса только диафрагмы и сохраняющейся дисфункции вспомогательных инспираторных и экспираторных ДМ. У обследованных третьего кластера в разгар ВП индикаторы ЭИ отличались наиболее высокими показателями. Так, увеличение гематологических индексов ЭИ по отношению к контролю составило от 1,36 до 5 раз, а уровень молекул средней массы возрастал в 1,7 раза, что свидетельствовало о высокой интенсивности воспалительного ответа. Сопоставление отношений абсолютных значений Max EP, Max IP и SNIP с их ДВ показало, что в третьем кластере они оставались в диапазоне 58-68%. У реконвалесцентов этой когорты медианы всех силовых индикаторов ДМ достигали минимума по сравнению с другими кластерами и здоровыми лицами.

Установлены достоверные отрицательные корреляции ЛИИ, ГПИ, молекул средней массы с Max EP, Max RPD<sub>выд</sub>, Max IP и SNIP. Так, Max EP и Max RPD<sub>выд</sub> имели отрицательные корреляции средней силы с ЛИИ и ГПИ ( $r_1 = -0,52$ ;  $p_1 = 0,034$ ;  $r_2 = -0,61$ ;  $p_2 = 0,012$ ;  $r_3 = -0,56$ ;  $p_3 = 0,024$ ;  $r_4 = -0,68$ ;  $p_4 = 0,0012$ ), Max RPD<sub>вд</sub> и MIP с молекулами средней массы ( $r_1 = -0,78$ ;  $p_1 = 0,0014$ ;  $r_2 = -0,76$ ;  $p_2 = 0,0035$ ).

Таким образом, результаты исследования показали, что развитие дисфункции ДМ при ВП ассоциируется с влиянием факторов ЭИ. Это может свидетельствовать о важной роли системного воспалительного ответа в патогенезе нарушений сократительной функции ДМ при ВП.

### **Оценка роли оксидантно-антиоксидантной системы и цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции силы ДМ у больных ВП**

В результате кластеризации индикаторов ОАС, цитокинового статуса и силы ДМ было выделено 3 группы больных ВП с характерными комбинациями изучаемых факторов. В первый кластер вошли 59 больных НВП, во второй – 41

больной, из которых у 33 была диагностирована НВП, а у 8 - ТВП. Третий кластер был представлен 26 больными ТВП. Среди обследуемых первого кластера выявлен сбалансированный ответ 1-й и 2-й линии АОЗ, который обеспечивал адекватную нейтрализацию АФК и продуктов ПОЛ, что подтверждалось нормальными значениями МДА в эритроцитах. При этом показатели цитокинового профиля (IL-10, IL-2, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  и IL-8) увеличивались в 2, 3,5, 16, 17 и 40 раз соответственно. У этой группы больных соотношение фактически измеренных показателей силы ДМ и их ДВ составляли для Max EP-78%, а для Max IP и SNIP-88%, что свидетельствовало о незначительном ограничении силы экспираторных ДМ. В период реконвалесценции у обследованных первого кластера фиксировался нормативный диапазон индикаторов МДА/АОА и снижение уровня всех анализируемых цитокинов. Среди этой когорты отмечена тенденция к восстановлению всех показателей силы ДМ до уровня здоровых лиц.

У больных ВП второго кластера в разгар ВП метаболический статус характеризовался дискоординацией окислительно-восстановительных реакций, что демонстрировалось ростом концентрации МДА на 20% и снижением уровня АОА на 14%. При этом концентрация IL-2, IL-8 и TNF- $\alpha$  возрастала от 4,2 до 70 раз, а IL-10 – в 3,2 раза по отношению к здоровым лицам. Уровень TGF $\beta$  в системном кровотоке был повышен в 18 раз, а RITNF $\alpha$  (p55) - в 2,6 раза. Анализ показателей силы ДМ в этой когорте показал, что индикатор Max EP не отличался от его уровня в первом, а значения Max IP и SNIP были достоверно ниже их, что свидетельствовало о нарастании ограничения силы инспираторных ДМ. Необходимо также отметить, что у больных ТВП и НВП, которые вошли во второй кластер, несмотря на различный объем альвеолярного воспаления, показатели силы ДМ не имели существенных различий между собой, что косвенно указывает на важную роль в развитии их дисфункции внелегочных причин, которые связаны с нарушением прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и дисбаланса в цитокиновом профиле. Фактически измеренные величины Max EP, Max IP и SNIP у больных второго кластера находились в

диапазоне 74%-75% от должных, а относительно равномерное снижение силы ДМ различной функциональной принадлежности свидетельствовало о развитии их дисфункции инспираторно-экспираторного типа. У реконвалесцентов второго кластера сохранялась дискоординация окислительно-восстановительных реакций, о чем свидетельствовали более высокие значения МДА (на 20,2% выше контроля). При этом отношение МДА/АОА соответствовали нормативному уровню, а показатели ГПО, ГР и СОД не достигали его. Из общего пула показателей цитокинового профиля более выраженную тенденцию к восстановлению имели TNF- $\alpha$  и IL-8, однако и их уровень оставался значительно выше контроля. Концентрация IL-2, R1 TNF $\alpha$  (p55) и TGF $\beta$  в сыворотке крови существенно не изменялась, а IL-10 и bFGF увеличивалась. Среди реконвалесцентов второго кластера сохранялись признаки снижения функционального статуса ДМ, а уровню здоровых лиц соответствовал только показатель SNIP.

У больных третьего кластера статус ОАС характеризовался наиболее значительным дисбалансом, о чем свидетельствовало существенное возрастание концентрации МДА (на 29%) на фоне снижения АОА (на 18%) и каталазы (на 59%). Угнетение редокс-системы ГЛ иллюстрировалось сокращением в крови содержания восстановленного ГЛ (на 48%) и резким снижением ГПО (в 1,7 раз по сравнению с контролем). Вместе с тем, компенсаторное увеличение уровня ГР (на 11%) и СОД (на 45%) не обеспечивало восстановление оксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Дисбаланс цитокинового статуса у этой когорты больных проявлялся наиболее высокой концентрацией IL-2, IL-8 и TNF- $\alpha$ , уровень которых в сыворотке крови увеличивался от 5 до 93 раз. На этом фоне концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 возрастала в 5,6 раза, TGF $\beta$  - в 19,5, а R1TNF $\alpha$  (p55)- в 3,7 раза. В этом кластере показатели Max EP и MaxRPDвыд по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP-в 1,5, а Max IP-в 1,75 раз, что указывало на формирование выраженной дисфункции ДМ экспираторно-инспираторного варианта. У реконвалесцентов третьего кластера уровень МДА оставался высоким на фоне усиления АОА на 21,5%. В этой группе

обследованных сохранялся дисбаланс соотношений про- и противовоспалительных цитокинов, а медианы всех силовых индикаторов ДМ достигали минимума по сравнению с реконвалесцентами других групп.

Анализ парных корреляций свидетельствует о том, что в разгар заболевания между силовыми индикаторами ДМ – с одной стороны и некоторыми показателями системы ОАС и цитокинового статуса - с другой, имеют место разнонаправленные взаимосвязи различной интенсивности (табл. 3).

**Таблица 3.**

**Коэффициенты корреляции индикаторов силы ДМ, системы ОАС и цитокинового статуса в разгар ВП.**

Показатели	Max EP	Max IP	SNIP	MaxRPDвыд
МДА	-0,56*	-0,58*	-0,61**	-0,53*
СОД	0,10	0,14	0,51*	0,22
ГПО	0,13	0,76*	0,28	0,17
ГР	0,48*	0,18	0,21	0,13
Каталаза	0,21	0,12	0,65*	0,23
IL-2	0,16	-0,24	-0,75*	-0,83*
IL-8	-0,76*	-0,24	-0,75*	-0,72*
IL-10	0,12	-0,72*	-0,68*	0,18
bFGF	0,24	-0,09	-0,14	-0,21
TGFβ	0,15	0,23	-0,18	0,17
TNF-α	-0,54*	0,17	-0,63*	-0,76*
RITNFα (p55)	-0,14	0,21	0,07	0,1

**Примечание:** \* – p<0,05

Результаты анализа подтверждали наличие взаимосвязей дисбаланса в ОАС и профиле цитокинов с показателями силы ДМ, что расширяет представления о патофизиологическом значении оксидативного стресса и гиперцитокинемии в развитии их дисфункции при ВП.

**ВЫВОДЫ**

1. У лиц молодого возраста в разгар внебольничной пневмонии развивается дисфункция экспираторных и инспираторных дыхательных мышц, выраженность которой более заметна при тяжелом течении заболевания. Функциональная активность дыхательных мышц у молодых

людей зависит не только от тяжести внебольничной пневмонии, но и от типа соматической конституции и массы скелетной мускулатуры, что указывает на важную роль антропометрического статуса и мышечного компонента в обеспечении респираторных функций. Больные внебольничной пневмонией с астенической соматической конституцией и массой скелетной мускулатуры менее 35% от общей массы тела наиболее подвержены развитию дисфункции дыхательных мышц в период разгара заболевания, а также нуждаются в более длительной реабилитации в период реконвалесценции.

2. У реконвалесцентов силовые показатели дыхательных мышц не достигают нормативных значений. Использование экспираторных и инспираторных резистивных нагрузок с расчетом индекса утомления дыхательных мышц различной функциональной принадлежности является информативным инструментом для комплексной оценки полноты восстановления респираторной системы после перенесенного заболевания.

3. Кластеризация гематологических индикаторов эндогенной интоксикации позволила стратифицировать ее по степени тяжести, сопоставить с клиническими проявлениями внебольничной пневмонии, выраженностью дисфункции дыхательных мышц и оценить взаимосвязь изучаемых явлений. При эндогенной интоксикации легкой степени преобладает ограничение силы экспираторных дыхательных мышц. При нарастании тяжести эндогенной интоксикации развивается дисфункция инспираторных дыхательных мышц включая диафрагму. Рост гематологических индикаторов эндогенной интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, гематологический показатель интоксикации) и концентрации молекул средней массы ассоциируются с развитием дисфункции дыхательных мышц при внебольничной пневмонии.

4. В разгар внебольничной пневмонии фиксируется дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе. Обнаружена гиперпродукция липопероксидов (высокий уровень малонового диальдегида), гиподисфункция первой и второй линий антиоксидантной защиты (низкий уровень

супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) с дефицитом внутриклеточного антиоксиданта глутатиона. Наличие тесных взаимосвязей между индикаторами силы дыхательных мышц и прооксидантными факторами свидетельствует о роли важной последних в развитии дисфункции дыхательных мышц.

5. Формирование дисфункции дыхательных мышц в разгар внебольничной пневмонии ассоциируется с участием цитокин-опосредованных механизмов, интенсивность вовлечения которых в патологический процесс зависит от тяжести эндогенной интоксикации и распространенности альвеолярного воспаления. Преобладание пула провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и их отрицательные корреляции с индикаторами силы дыхательных мышц подтверждают значение иммунных факторов в развитии респираторно-мышечной дисфункции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии является информативным функциональным показателем и может быть использована как дополнительный метод обследования больных, уточняющий функциональный статус респираторной системы в динамике заболевания.

2. При разработке программ персонализированной реабилитации для лиц, перенесших внебольничную пневмонию, целесообразно учитывать их антропометрический статус и уровень соотношения массы скелетной мускулатуры от общей массы тела. Использование нагрузочных респираторных тестов позволяет оценить устойчивость дыхательных мышц к предъявляемым воздействиям и степень восстановления силы дыхательных мышц после перенесенного заболевания.

3. Установленные у больных внебольничной пневмонией взаимосвязи между показателями силы дыхательных мышц, индикаторами оксидантно-антиоксидантной системы и цитокинового статуса указывают на роль оксидативного стресса и цитокин-опосредованных механизмов в

развитии дисфункции дыхательных мышц, что позволяет осуществлять патогенетически обоснованную коррекцию нарушенных функций.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. *Дей А. А.* Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии / Б. И. Гельцер, *А. А. Дей*, И. Н. Титоренко, В. Н. Котельников // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339. № 11. С. 27-33.

2. *Дей А. А.* Оценка силы дыхательных мышц на различных стадиях ишемического инсульта / Б. И. Гельцер, И. Г. Курпатов, *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3-2. – С. 83–88.

3. *Дей А. А.* Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания / Б. И. Гельцер, И. Г. Курпатов, *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 93–100.

4. *Дей А. А.* Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии / Е. П. Калинина, Б. И. Гельцер, *А. А. Дей* [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 45–51.

5. *Дей А. А.* Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации / Б. И. Гельцер., *А. А. Дей*, И. Н. Титоренко, В. Н. Котельников // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 19–24.

6. *Дей А. А.* Результаты исследования силы дыхательных мышц у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией / *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов, Б. И. Гельцер // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 77. – С. 34–40.

7. *Дей, А. А.* Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии [Электронный ресурс] / *А. А. Дей*, И. Н. Титоренко, Б. И. Гельцер // Мат. XV Тихоокеан. мед. конгресса с междунар. участием, 26-28 сентября 2018 г., Владивосток / ТГМУ; под общ. ред. В. Б. Шуматова. –

Владивосток : Медицина ДВ, 2018. – 1 электрон. опт. диск (DVD). – (Приложение к журналу «Тихоокеанский Медицинский Журнал» ; 2018, №. 3. – С. 36.).

8. *Дей, А.А.* Оценка силы дыхательных мышц у лиц с различным типом соматической конституции при внебольничной пневмонии / *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов, Б. И. Гельцер // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания с междунар. участием: сб. мат. / под ред. А. Г. Чучалина, г. Москва, 16-19 октября 2018 г. – М., 2018. – С. 107.

9. *Дей, А. А.* Анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации / *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов, И. Н. Титоренко // Санкт-Петербургские научные чтения-2019 : мат. VIII междунар. молодежного мед. конгр. Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2019 / под ред. Н. А. Гавришева. – СПб., 2019. – С. 79.

10. *Дей, А. А.* Оценка силы дыхательных мышц у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией / *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов, Г. Н. Бондарь // Национальный конгресс по болезням органов дыхания с междунар. участием : сб. мат. / под ред. А.Г. Чучалина, г. Москва, 27-30 октября 2020 г. – М., 2020. – С. 49–50.

11. *Дей, А. А.* Результаты кластеризации индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией / *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов, Г. Н. Бондарь // XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с междунар. участием : сб. мат. / под ред. А.Г. Чучалина, г. Москва, 27-30 октября 2020 г. М., 2020. – С. 50.

12. *Дей, А. А.* Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц при внебольничной пневмонии / *А. А. Дей*, А. Г. Кожанов, Г. Н. Бондарь // Национальный конгресс по болезням органов дыхания с междунар. участием: сб. мат. / под ред. А.Г. Чучалина, г. Москва, 27-30 октября 2020 г. М., 2020. – С. 50–51.

13. *Дей А. А.* Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией // Дей А.А.,

Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титоренко И.Н.  
Пульмонология. 2021. Т. 31. № 3. С. 311-319.

### **СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АОА - антиоксидантная активность

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантно-оксидантная система

ВП - внебольничная пневмония

ГЛ – глутатион

ГПО – глутатионпероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

ДВ – должная величина

ДМ - дыхательные мышцы

МДА – малоновый диальдегид

МСМ – масса скелетной мускулатуры

ОМТ – общая масса тела

ОС – оксидативный стресс

СОД - супероксиддисмутаза (СОД)

bFGF - базисный фактор роста фибробластов

Max EP– (Maximum Expiratory Pressure) максимальное экспираторное давление

Max IP– (Maximum Inspiratory Pressure) максимальное инспираторное давление

MaxRPДвд – (maximal rate of pressure development) максимальная скорость подъема инспираторного давления в ротовой полости

MaxRPДвыд – (maximal rate of pressure development) максимальная скорость подъема экспираторного давления в ротовой полости

NF-kB - ядерный фактор kB

RITNF $\alpha$  (p55) – растворимый рецептора к фактору некроза опухоли альфа

SNIP – (Sniff Nasal Inspiratory Pressure) интраназальное давление

TGF- $\beta$  - трансформирующий фактор роста- бета

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа