

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Дальневосточный федеральный университет»  
(ДФУ)

На правах рукописи

Дей Александра Анатольевна

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

3.1.29 – пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

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

Владивосток, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 4  |
| ГЛАВА 1. ДИСФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И<br>ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ<br>ВЗАИМОСВЯЗИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР<br>ЛИТЕРАТУРЫ)   |    |
| 1.1. Внебольничная пневмония как проблема современной медицины:<br>патогенетические и клинические аспекты .....                                      | 10 |
| 1.2. Дыхательные мышцы и их значение в физиологии и патологии<br>дыхания .....   | 28 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ   |    |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных .....  | 40 |
| 2.2. Методы исследования .....   | 45 |
| 2.2.1. Расчет гематологических индикаторов эндогенной интоксикации ..  | 45 |
| 2.2.2 Исследование индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы ..   | 48 |
| 2.2.3 Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови .....   | 49 |
| 2.2.4 Исследования функции внешнего дыхания и насыщения крови<br>кислородом .....  | 49 |
| 2.2.5. Определение силы и утомления дыхательных<br>мышц.....   | 50 |
| 2.2.6. Методы измерения антропометрических показателей .....   | 51 |
| 2.3. Статистическая обработка данных .....   | 52 |
| ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ<br>ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С<br>РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ<br>ПНЕВМОНИИ |    |
| 3.1. Результаты исследования силы дыхательных мышц у больных<br>внебольничных пневмонией в разгар заболевания и в период<br>реконвалесценции .....   | 54 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2. Оценка силы дыхательных мышц у больных внебольничных пневмонией с различной тяжестью эндогенной интоксикации .....  | 69  |
| ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РОЛИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ |     |
| 4.1. Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии ....                               | 76  |
| 4.2. Оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией                                   | 85  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 92  |
| ВЫВОДЫ .....   | 103 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....  | 105 |
| СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....   | 106 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....  | 108 |

## ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из самых распространенных острых инфекционных заболеваний в большинстве стран мира, при котором до настоящего времени сохраняется высокий уровень летальности среди трудоспособного населения [112]. В РФ за 2018 год показатель заболеваемости ВП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017 году, что указывает на тенденцию к ее росту [62]. Смертность от ВП тяжелого течения в разных возрастных группах варьируется в диапазоне от 25 % до 58 %. Традиционно высокий уровень заболеваемости фиксируется среди лиц молодого возраста, пребывающих в организованных коллективах, где возникают условия, способствующие распространению острых респираторных инфекций, в том числе ВП [33]. Так, наибольшее количество случаев ВП среди военнослужащих регистрируется у новобранцев, для которых характерны двукратные сезонные подъёмы заболеваемости [83]. Нередко ВП приобретает затяжное или осложненное течение, способствующее длительной потере трудоспособности [88]. У пациентов без сопутствующих заболеваний в 30-50 % случаев возбудителем ВП является *Streptococcus Pneumoniae*, у лиц с хронической обструктивной болезнью легких – *Haemophilus influenzae*, со сниженным иммунным статусом – *Staphylococcus aureus* [23, 58, 61, 93, 96].

Известно, что при широчайшем диапазоне этиологических факторов, вызывающих легочное воспаление, индуцированные этими факторами метаболические процессы, характеризуются весьма ограниченным набором патобиохимических закономерностей [49]. 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 [82]. Реализация этих процессов при ВП может проявляться нарушением функционального статуса различных органов и систем, в том числе скелетной мускулатуры [44, 155]. В ряде исследований зарегистрировано, что у больных ВП зафиксирована

десинхронизация показателей растяжимости, силы и выносливости не только скелетной мускулатуры, но и дыхательных мышц [81, 90].

Дыхательные мышцы являются эффекторным звеном в сложной структуре регуляции дыхания, которые реализуют вентиляцию легких в соответствии с текущими запросами организма. Сила дыхательных мышц – важнейший индикатор их функционального состояния, а ее снижение указывает на формирование респираторно-мышечной дисфункции, которая является важным звеном патогенеза вентиляционных нарушений и дыхательной недостаточности у больных с заболеваниями органов дыхания, кровообращения, центральной и периферической нервной системы и др. [117, 151, 168, 170, 184]. В тоже время, функциональный статус дыхательных мышц при ВП изучен недостаточно, что послужило основанием для более детального исследования клинических и функционально-метаболических аспектов данной проблемы.

### **Цель исследования**

На основе комплексных клинико-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.

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

### **Научная новизна**

Впервые выявлены особенности изменений показателей силы дыхательных мышц у лиц молодого возраста с различным клиническим течением ВП в динамике заболевания. Установлено, что индикаторы силы дыхательных мышц у больных ВП имели наименьшие значения в разгар заболевания и не достигали референсного уровня в период реконвалесценции. Установлено, что даже при ВП нетяжелого течения отмечается относительно равномерное снижение силы как инспираторных, так и экспираторных дыхательных мышц. Впервые для оценки сократительного потенциала дыхательных мышц у реконвалесцентов использован индекс утомления, позволяющий оценить полноту восстановления силы дыхательных мышц после перенесенного заболевания. Впервые показано, что у больных ВП с астеническим соматотипом по сравнению с гиперстениками регистрируются более низкие значения силы дыхательных мышц, 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. Впервые показано, что ограничение сократительного потенциала дыхательных мышц связано не только с объемом альвеолярного воспаления, но и с тяжестью эндогенной интоксикации. Впервые установлено, что дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе (ОАС) с гиперпродукцией липопероксидов и

дефицитом внутриклеточного антиоксиданта глутатиона является одним из важных молекулярно-клеточных факторов патогенеза дисфункции дыхательных мышц при ВП. Впервые показано патофизиологическое значение цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц при ВП, реализация которых ассоциируется с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, недостаточной продукцией противовоспалительных цитокинов, а также их растворимых ингибиторов и лиганд-рецепторов.

### **Практическая значимость**

Исследование силы дыхательных мышц является информативным методом комплексной оценки функции дыхания у больных - в динамике заболевания. Степень снижения силы дыхательных мышц при различных клинических вариантах внебольничной пневмонии позволяет уточнить роль мышечного компонента в развитии вентиляционных нарушений и определить возможные варианты для фармакокоррекции респираторно-мышечной дисфункции. Использование нагрузочных тестов позволяет оценить полноту восстановления сократительной функции инспираторных и экспираторных дыхательных мышц в период реконвалесценции и с учетом полученных данных разработать программы персонифицированной реабилитации лиц, перенесших внебольничную пневмонию.

### **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.

### **Апробация результатов исследования**

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ: 7 статей в изданиях, рекомендуемых ВАК, из них 6 – в журналах, индексируемых базами Scopus и Web of Science, 6 работ в материалах и сборниках научно-практических конференций.

Материалы и отдельные положения диссертации представлены на XXVIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2018 г.), XV Тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (г. Владивосток, 2018 г.), VIII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.) и на XXX национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2020 г.), XI съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2021).

### **Степень достоверности**

Все научные положения и выводы диссертации являются аргументированными, обоснованными и достоверными. Материалы, представленные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют первичной документации. Достоверность полученных результатов и выводов основана на достаточном объеме выборки, использовании современных методов исследования.

### **Объем и структура 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.

# **ГЛАВА 1. ДИСФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Внебольничная пневмония как проблема современной медицины: патогенетические и клинические аспекты**

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям человека, которое лидирует в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в большинстве стран мира. По данным ВОЗ ВП уносит более 3 млн. жизней населения планеты ежегодно [112]. В России заболеваемость ВП составляет 390-400 случаев на 100 тысяч населения, а летальность – 17-18 случаев на 100 тысяч [58]. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Дальневосточном федеральном округе – 565,3 на 100 тысяч населения. В Соединенных штатах Америки ежегодно выявляется более пяти млн случаев ВП, из которых 1,5 млн нуждаются в лечении в стационаре [100]. У больных ВП молодого и среднего возраста без сопутствующих патологий смертность составляет 1-3 %, а у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями этот показатель достигает 15-58 % [89]. В странах Европы финансовые затраты, связанные с лечением ВП, превышают 10 млрд евро в год [58]. С целью улучшения исходов ВП у взрослых и оптимизации расходов здравоохранения разработаны международные и национальные клинические рекомендации, в которых представлены рациональные стратегии диагностики и лечения пациентов с данной патологией [31, 32].

К ВП относят воспаление легочной ткани, которое развилось вне периода госпитализации в стационар, либо в первые двое суток с момента нахождения в нем, в том числе среди больных, находящихся две недели или более в домах сестринского ухода или отделениях длительного медицинского наблюдения. ВП

сопровождается симптомами инфекций нижних дыхательных путей, для которых характерны рентгенологические признаки «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии другого очевидного диагноза [28, 43]. Нередко ВП имеет осложненное и затяжное течение, что способствует длительной потере трудоспособности, а также значительным финансовым затратам на оказание медицинской помощи. Несмотря на успехи в области диагностики и терапии ВП многие аспекты этой проблемы нуждаются в уточнении.

Наиболее распространенным этиологическим фактором ВП независимо от возраста и сопутствующей патологии является *Streptococcus Pneumoniae*, который вызывает до 30-50 % случаев заболевания [55]. ВП, ассоциированную с *Haemophilus Influenzae*, часто выявляют у больных с сопутствующей ХОБЛ, а *Klebsiella Pneumoniae* и *Escherichia Coli* с наибольшей частотой у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями, такими как: алкоголизм, цирроз печени, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность др. [106]. Среди лиц пожилого возраста, внутривенных наркоманов, на фоне или после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, ВП ассоциируется с *Staphylococcus Aureus* [83, 98].

У больных с иммунодефицитом, муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью, ВП может быть инициирована *Pseudomonas aeruginosa*. Нетяжелая ВП, которая ассоциирована с *Chlamydomphila Pneumoniae* и *Mycoplasma Pneumoniae* составляет 20-30 % [6, 12, 26, 98]. *Legionella Pneumophila* вызывает тяжелую ВП (ТВП). В настоящее время у 50 % больных регистрируется ВП, вызванная микст-инфекцией, и наиболее часто представленная ассоциацией *Streptococcus Pneumoniae* с *Mycoplasma Pneumoniae* или *Chlamydomphila Pneumoniae*, так и их сочетанием с респираторными вирусами, что утяжеляет течение заболевания.

В отдельную группу стоит выделить ВП, которая вызвана респираторными вирусами (гриппа, различными вариантами коронавируса, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека и другими) [30,90]. Эти

варианты ВП нередко осложняются острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Сочетание бактериальной пневмонии с ОРВИ проявляется более тяжелым клиническим состоянием больных, способствует развитию осложнений, усугубляя проявления эндогенной интоксикации [87].

Особый интерес вызывает ВП, ассоциированная с SARS-CoV-2, в связи с высокой распространенностью и особенностями патогенеза поражения легких. Показано, что после заражения вирус мигрирует по дыхательным путям через слизь, вызывая повышенную экспрессию цитокинов и избыточный иммунный ответ организма. При COVID-19-ассоциированном поражении легких зарегистрирована выраженная гиперемия легочных сосудов малого калибра, межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, в которых наблюдается формирование свежих фибриновых и организуемых тромбов, а также внутрибронхиальные кровоизлияния [56].

Для лечения ВП выбор препарата антибактериальной терапии первого ряда осуществляется эмпирически, основываясь на знании эпидемиологической ситуации и клинической картине заболевания [21, 29, 75, 77]. Вследствие высокой медико-социальной и экономической значимости ВП, а также высокой резистентности *S. Pneumoniae* (90 серотипов) к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и макролидам возрастает роль иммунопрофилактики [35, 76]. В государствах с высоким уровнем вакцинации отмечено фактическое снижение применения антибиотиков до 47 % [25].

Современная медицина располагает эффективными средствами вакцинопрофилактики, такими как пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина «Пневмовакс-23» (ППВ-23) и пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина «Превенар-13». ППВ-23 представлена поливалентной вакциной, в которой содержатся полисахариды 23 серотипов *S. Pneumoniae* и включающую в себя 90 % серотипов, вызывающих инвазивную пневмококковую инфекцию в том числе ВП. Механизм действия препарата основан на стимуляции выработки серотип-специфических антител пневмококковыми капсульными полисахаридными антигенами, что инициирует

опсонизацию и активирует комплемент-зависимый фагоцитоз. В дальнейшем лейкоциты и другие клетки, способные к фагоцитозу, реализуют разрушение *S. Pneumoniae* [50]. Проведение вакцинации рекомендовано детям в возрастной группе от двух до пяти лет, а также взрослым с высоким риском инфицирования, в том числе лиц, проходящих срочную военную службу [9, 78]. Согласно исследованиям, эффективность вакцинации среди взрослого молодого населения достигает 90 %, а среди пожилых пациентов, находящихся в организованных коллективах – 80 %.

В основе классификаций ВП лежат этиологический, патогенетический, клинико-морфологический принципы. Однако, существуют те, которые учитывают возрастную категорию больного, тяжесть течения заболевания, условия инфицирования и другие факторы. По тяжести течения ВП выделяют нетяжелые (НВП) и тяжелые (ТВП) формы заболевания [32]. По данным литературы в последние годы отмечено увеличение доли ТВП с ярко-выраженным синдромом эндогенной интоксикации, а также развитием осложнений (экссудативный плеврит, дыхательная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность, сепсис) [88]. ТВП является особой формой пневмонии, которая сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, зачастую в сочетании с сепсисом и полиорганной дисфункцией [46]. Для данного варианта заболевания характерен неблагоприятный прогноз и необходимость проведения интенсивной терапии в отделении анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии (ОАРИТ) [58, 112].

При постановке диагноза ВП основное внимание врачей сосредоточено на верификации возбудителя и оценке степени тяжести заболевания. Существуют несколько шкал оценки состояния больных ВП и прогноза заболевания, которые основаны на анализе клинико-лабораторных данных. Использование данных систем позволяет определить тактику лечения больных ВП. В клинической практике для стратификации тяжести и определения прогноза неблагоприятного исхода ВП используют различные шкалы (PORT/PSI, CURB-65/CRB-65, SCAP,

SMARP-COP и другие), однако, они не лишены недостатков [20, 79]. Прогностические шкалы CURB-65/CRB-65, в основе которых лежит шкала Британского торакального общества, оценивают 5 и 4 критерия соответственно и широко используются в амбулаторно-поликлинической практике [17]. В отличие от CRB-65 в CURB-65 дополнительно оценивается уровень азота мочевины. Большая часть (80 %) больных нетяжелой ВП могут наблюдаться амбулаторно, а использование CURB-65 и CRB-65 целесообразно для принятия решения о госпитализации, а также объеме диагностических и лечебных процедур [39].

Шкала PORT/PSI (Pneumonia Outcomes Research Team) включает в себя 20 клиничко-лабораторных показателей, при помощи которых определяется индекс тяжести пневмонии (PSI). Стратификация больных ВП с ее помощью позволяет прогнозировать риск летального исхода, а также формулирует рекомендации по ведению пациента (амбулаторное или госпитальное лечение) и эмпирической антибактериальной терапии. Особый интерес вызывает шкала SMARP-COP и ее упрощенный вариант SMRT-CO. Критерии, включенные в SMARP-COP, предусматривают оценку наличия воспалительной реакции не только по клиничко-лабораторным показателям, но и наличию мультилобарной инфильтрации на рентгенограммах органов грудной клетки. Результаты исследований свидетельствуют о прогностической ценности шкалы SMRT-CO и значимости данного инструмента при определении показаний для госпитализации в ОАРИТ [41]. Вместе с тем, применение шкал оценки состояния больных с ВП имеют вспомогательную роль в клинической практике врача и позволяют своевременно диагностировать высокий риск развития осложнений, определить необходимость лечения пациента в стационаре, однако не являются идеальным оценочным инструментом.

С позиции патофизиологов пневмония является не только биологической моделью гипоксии, но и нарушений противoinфекционной защиты. Эффективный синергизм факторов местной защиты нижних дыхательных путей обеспечивает низкую вероятность развития воспаления легочной паренхимы

[18]. К таким факторам местной защиты относятся очищение респираторного тракта от микроорганизмов мукоциллиарным и диспергационным транспортом, бактерицидные свойства сурфактанта, резистентность нормальной микрофлоры и микробицидные компоненты иммунной системы. Миграция нейтрофилов и моноцитов в зону альвеолярного воспаления, а также продолжительность их рекрутирования из кровяного русла влияют на темпы развития, распространенность и исход воспалительного процесса в легочной ткани [67]. Нейтрофилы синтезируют вещества с цитотоксическими и бактерицидными свойствами, которые активируют процессы межклеточного взаимодействия, такие как транскрипция генов и регуляция выработки широкого спектра цитокинов, молекул-контроллеров и др. [8]. В дебюте заболевания нейтрофилы запускают цепную реакцию и формируют локальный дисбаланс в очаге воспаления с преобладанием их эффекторной функции. Кроме того, эти же клетки синтезируют связанного с TNF- $\alpha$  – индуцирующего лиганда TRAIL, который стимулирует апоптоз альвеолярных макрофагов. В свою очередь, последний является бактериоцидным эффекторным фактором, а паракринный сигнал, полученный от нейтрофилов, повышает резистентность легких. Роль нейтрофилов в патогенезе ВП не всегда положительная. В фазу разрешения заболевания активируется апоптоз рекрутированных клеток, фагоцитоз фрагментов микроорганизмов и поврежденных гистоструктур. Однако в случае, если активированные нейтрофилы не элиминированы из очага поражения, то их персистенция способна инициировать развитие ОРДС [51, 67]. У больных ВП тяжелого течения повышается содержание CD64<sup>+</sup> популяции нейтрофилов в периферической крови, которое коррелирует с уровнем С-реактивного пептида. Нейтрофилы способны экспрессировать ряд цитокинов и эйкозаноидов, которые регулируют иммунный ответ организма [74]. Доказана, также их эффекторная роль: например, продуцируемые ими цитокины участвуют в регуляции синтеза антител В-лимфоцитами. Branders M. et al., 2013 указывают на корреляцию активности нейтрофилов со смертностью от пневмонии, что подтверждает их роль при неблагоприятном исходе заболевания [49, 91].

Моноциты участвуют в поглощении и транспортировке антигена из тканей, в том числе легочной паренхимы, в лимфоидные органы. Другие клетки системы мононуклеарных фагоцитов – резидентные макрофаги легких – нейтрализуют чужеродные компоненты, подавляют воспалительный процесс, что поддерживает гомеостаз дыхательных путей. Выделяют две основные группы макрофагов: провоспалительные и иммунорегуляторные. Последние после стимуляции  $\gamma$ -интерфероном и TNF- $\alpha$  усиливают презентацию антигена на фоне роста продукции и экспрессии провоспалительных медиаторов воспаления, оксида азота и усилению фагоцитоза [97].

Синдром эндогенной интоксикации (ЭИ) относится к важным патофизиологическим факторам ВП и является характерным признаком многих инфекционно-воспалительных заболеваний. Патофизиологические механизмы эндотоксемии при ВП вызваны бактериальной агрессией, а также стремительным образованием и аккумуляцией в биологических средах микробных токсинов, метаболитов избыточного протеолиза, оксидативного и нитрозативного стресса и других провоспалительных медиаторов. В зарубежной литературе широкое распространение получила концепция эндогенной интоксикации как процесса в рамках системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [22].

В отечественной литературе наиболее полную классификацию компонентов эндогенной интоксикации приводят В. В. Чаленко и Ф. Х. Кутушев. Авторы выделяют 9 групп, к которым относят метаболиты обмена веществ в концентрациях, выше нормального уровня; вещества патологического обмена веществ; компоненты клеток и тканей из очагов деструкции тканей; вещества и эффекторы регуляторных систем в высоких концентрациях; активированные лизосомальные, протеолитические, ферменты и другие, медиаторы воспаления; продуктами перекисного окисления липидов; токсины, продуцируемые микроорганизмами; продукты некроза клеток, антигенные и иммунные комплексы. Компоненты эндогенной интоксикации оказывают токсическое действие на все системы организма (прямое, опосредованное или смешанное). К



последним относят низко- и среднемолекулярные вещества (молекулы средней массы), такие как: холестерин, мочеви́на, мочева́я кислота, креатинин, билирубин, фосфолипиды и другие [7, 87]. Молекулы средней массы условно разделены на регуляторные и нерегуляторные. Первые, образуясь в клетках диффузной нейроэндокринной системы, играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности и выступают в роли нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, способствуя адаптации макроорганизма. Вторые – являются метаболитами протеолитической деградации плазменных и мембранных белков, которые поступают в системный кровоток в результате аутолиза, перекисного окисления липидов, ишемии тканей и обладают токсическими свойствами.

Ряд исследований подтверждает, что отдельные компоненты Молекулы средней массы обладают нейротоксичностью, иммуносупрессивными эффектами, ингибируют эритропоэз, биосинтез белка, тканевое дыхание, увеличивают проницаемость клеточных мембран, нарушают функционирование натрий-калиевой помпы, усиливают дисбаланс системы ОАС в тканях, оказывают цитотоксическое действие и нарушают микроциркуляцию [7]. Одним из важнейших механизмов развития эндогенной интоксикации является не только накопление токсических веществ, но и способность организма их элиминировать. В процессе нормальной жизнедеятельности выделение газообразных эндотоксинов производится вместе с выдыхаемым воздухом, гидрофильных низко- и среднемолекулярных веществ с мочой, экскрементами и потом. Гидрофобные низко- и среднемолекулярные соединения, переносимые транспортными белками и/или клетками крови, трансформируются монооксигеназной системой или в реакциях связывания с последующей элиминацией через почки, кожу и желудочно-кишечный тракт. Однако, последние также способны образовывать комплексы с белками плазмы крови со свойствами гаптенa. Последние в дальнейшем поглощаются и утилизируются клетками иммунной системы. Высокомолекулярные вещества транспортируются через лимфатические протоки с последующим выведением

через моноцитарно-макрофагальную систему, преимущественно в печени [36, 37].

ВП развивается в результате прорыва защитных барьеров респираторного тракта при проникновении возбудителя в дыхательные пути с последующей контаминацией альвеол или оседанием в терминальных бронхиолах. Благоприятная среда способствует активному размножению микроорганизмов, которые вызывают повреждение ретикуло-эндотелиального барьера легких [68]. В период разгара ВП продукты распада паренхимы легкого и экзотоксины, выделяемые возбудителями заболевания, абсорбируются богатой капиллярной сетью легких и инициируют развитие эндогенной интоксикации различной степени тяжести. Некоторые возбудители ВП не выделяют экзотоксины, однако, их жизнедеятельность вызывает воспалительный отек в альвеолах, который служит средой для размножения и средством распространения в окружающие их здоровые ткани. Микроорганизмы, которые инициируют развитие ВП и выделяют экзотоксин, способствуют формированию реакции, отграничивающей участки воспаления. Нередко при выраженной эндогенной интоксикации этиологический фактор уходит на второй план на фоне глубоких метаболических расстройств, что при оценке клинической картины заболевания проявляется доминированием симптомов общей интоксикации, которые маскируют признаки альвеолярного воспаления [2, 85].

Согласно экспериментальным и клиническим исследованиям, выделяют следующие стадии развития эндогенной интоксикации: компенсаторная, неполной компенсации, временной декомпенсации, терминальная стадия [7]. В дебюте ВП чаще имеет место компенсаторная стадия, при которой защитные и регуляторные системы способны нейтрализовать и элиминировать токсические вещества (транзиторный токсикоз). Однако, нарастание концентрации эндотоксинов и неспособность организма обезвредить их переходит в стадию неполной компенсации, что приводит к накоплению токсических веществ в организме. Далее наступает стадия временной декомпенсации систем и органов детоксикации. Нарастающее повреждение гистоструктур и дезинтеграция

систем обезвреживания способствует манифестации процесса, мембранной несостоятельности и необратимой декомпенсации функций органов и систем. Терминальная стадия, характеризуется полным разобщением функций систем детоксикации и организма в целом [5].

Выделение эндотоксинов (продуктов нарушенного метаболизма) из очага воспаления способствует повреждению клеточных мембран, преобразованию физико-химических свойств межклеточного вещества, увеличению интерстициального пространства, кислородному голоданию тканей, дискоординации гуморальной и нервной регуляции клеток [13, 52, 80, 84]. Диссоциация между скоростью нарастания концентрации продуктов клеточного протеолиза, медиаторов воспаления, свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов и других токсических веществ в тканях, дезинтеграция систем обезвреживания и элиминации способствует разобщению компенсаторных механизмов на локальном и системном уровнях [15].

В свою очередь, эндогенная интоксикация при ВП поражает различные органы, наибольшему из которых подвержены печень и почки, которые осуществляют детоксикацию и элиминацию токсических компонентов. Известно, что у больных ВП нейрогуморальные нарушения механизмов регуляции периферического кровообращения могут быть спровоцированы повреждающим действием продуктов эндогенной интоксикации. Метаболиты перекисного окисления липидов, молекулы средней массы, провоспалительные цитокины и другие повышают резистентность миоцитов к воздействию эндотелийзависимых факторов вазодилатации, а в дальнейшем и неспособность ответа на стимуляцию оксидом азота. В ряде исследований отмечено, что нарастание тяжести ВП запускает каскад патогенетических реакций, которые приводят к увеличению проницаемости сосудистой стенки, экстравазации сосудистой жидкости, росту гематокрита, застойным явлениям в малом и большом кругах кровообращения, сосудистой недостаточности [82].

Согласно данным исследований, у больных ВП наблюдаются признаки легочной артериальной гипертензии, которая является важным

патогенетическим звеном развития острой дыхательной недостаточности и распространения воспаления в паренхиме легких [40]. Определение метаболического статуса при эндогенной интоксикации позволяет оценить состояние компенсаторных и декомпенсаторных реакций организма [7]. Ряд авторов выделяют три группы маркеров эндогенной интоксикации: биохимические, иммунологические и интегральные [15]. Для оценки тяжести эндогенной интоксикации наиболее простыми и часто используемыми являются гематологические индексы, которые демонстрируют реактивность гранулоцитарной системы крови, а также ее способность компенсировать патогенную нагрузку. Наиболее используемыми из них являются лейкоцитарный (ЛИИ) и ядерный (ЯИИ) индексы интоксикации, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ), индекс Кребса и некоторые другие [7, 15]. ЛИИ свидетельствует об уровне эндогенной интоксикации и активизации процессов тканевой деградации. ЯИИ характеризует скорость восстановления нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле. ИСЛ указывает на активность воспалительного процесса и нарушения иммунологической реактивности. ИЛСОЭ позволяет судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным или аутоиммунным процессом и выраженности эндогенной интоксикации. ГПИ используют для определения прогноза развития и тяжести течения как воспалительных, так и гнойных заболеваний легких, органов брюшной полости, мягких тканей [22, 36]. Индекс Кребса ассоциирован с активностью фагоцитарных реакций и факторов специфического иммунитета.

Данные интегральные показатели лейкограммы позволяют определить тяжесть воспалительного процесса, механизмы и степень компенсации, а также определить прогноз заболевания. Согласно опубликованным исследованиям динамика гематологических индексов ассоциируется с достоверным ростом показателей по мере нарастания тяжести эндогенной интоксикации [80]. Концентрация общего белка плазмы крови и его фракций, билирубин,

аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, белки острой фазы воспаления, молекулы средней массы и некоторые другие биохимические маркеры эндогенной интоксикации позволяют судить о тяжести течения патологического процесса, также, как и показатели окислительного стресса (ОС) [84].

Одним из основных патогенетических механизмов развития ВП является гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), которая ассоциирована с бактериальной и/или вирусно-бактериальной агрессией и низким компенсаторным потенциалом антиоксидантного звена. Легочная паренхима в избытке содержит ненасыщенные жирные кислоты, являющиеся субстратом для процессов пероксидации. Усиление интенсификации реакций перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты (АОЗ) создают условия для проградентного течения патологического процесса при ВП. Ответ фагоцитирующих клеток, который является важным компонентом системы защиты, увеличивает концентрацию АФК.

Показано, что высокие уровни АФК вызывают повреждение биомолекул и активируют внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к их гибели, в основном через апоптоз [148]. В ответ на ОС фактор транскрипции NRF2 (nuclear E2-related factor2), регулирующий АОС, стимулирует синтез цитопротекторных белков [34]. Цитокины активируют внутриклеточные сигнальные пути, в частности MAPK/SAPK и JAK/STAT. На фоне усиления продукции АФК в ответ на системную воспалительную реакцию формируется дефицит пула антиоксидантов за счет их увеличенного потребления [69]. В свою очередь, разобщение внутриклеточных сигнальных механизмов на фоне снижения синтеза антиоксидантов, обусловленного дефицитом АОЗ, зачастую сопровождается разрешением острого инфекционно-воспалительного процесса [67].

Взаимодействие возбудителей ВП с фагоцитами приводит к развитию «респираторного взрыва», в процессе которого увеличивается уровень прооксидантов. При нарастании интенсивности воспалительного процесса свободные радикалы реагируют с мембранами клеток и разрушают

эндотелиальный барьер легких [79]. В норме свободнорадикальные процессы участвуют в энергетическом обмене, инициируют деление и дифференцировку клеток, экспрессию генов, иммунный и адаптивный ответы и т.д. [167]. Однако, АФК обладают высокой реакционной способностью и инициируют процессы перекисного окисления липидов с последующей дестабилизацией и повреждением биомембран, диссоциацией реакций окислительного фосфолирования, дефицитом энергопотенциала, изменением ферментативной активности систем детоксикации [47].

Цепная реакция, запущенная ОС, может привести к образованию продуктов гидроперекиси липидов клеточных мембран, что способно привести к гибели клеток или повреждению ДНК в альвеоцитах. АФК и активные формы азота воздействуют на определенные аминокислоты белков, такие как тирозин, метионин, цистеин и изменяют их функциональную активность при воспалительных заболеваниях легких. Многие эффекты окислителей в дыхательных путях могут быть опосредованы вторичным высвобождением воспалительных липидных медиаторов, таких как 4-гидрокси-2-ноненаль, который способен инициировать пролиферацию и активацию клеточных сигнальных путей.

В процессе перекисного окисления липидов выделяют три этапа: «кислородный», «свободно-радикальный», «перекисный» [69]. Формирование дисбаланса ОАС с преобладанием перекисных продуктов окисления за счет роста концентраций первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови ведет к грубым нарушениям структуры клеток, изменениям свойств мембран-связывающих ферментов и молекул межклеточного взаимодействия. Антиоксидантная система состоит из нескольких звеньев: «антикислородное», «антирадикальное» и «антиперекисное». Выше перечисленные инициируют выведение кислорода в клетке при помощи увеличения сопряженности процессов окисления и фосфолирования. Так, «антирадикальные» компоненты (супероксиддисмутаза – СОД, токоферолы, маннитол) инактивируют свободные радикалы

органическими соединениями. «Антиперекисное» звено (глутатинпероксидаза – ГПО, глутатионредуктаза – ГР, каталаза) путем восстановления нейтрализует гидроперекиси липидов. Ферментативные реакции с участием глутатионзависимых ферментов сдерживают накопление вторичных радикалов [49].

По данным литературы продукты перекисного окисления липидов способны провоцировать бронхоспазм, поддерживать воспалительную реакцию, способствуют функциональной недостаточности иммунокомпетентных клеток. У больных ВП отмечается дисбаланс между активностью ОАС с функциональным состоянием сосудистого эндотелия. Так, в разгар ТВП регистрируется снижение базальной секреции оксида азота (NO) и сниженная реактивность эндотелия при нормальном уровне продуктов NO [49]. Ферменты редокс-системы глутатиона, образующие тиоредоксин- и глутаредоксин-зависимые комплексы, способствует поддержанию внутриклеточного гомеостаза, что противодействует деструктивному воздействию факторов оксидативного стресса [88].

В ряде исследований продемонстрировано, что низкий уровень внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона содействует дисбалансу между ОАС в легких и усугубляет воспалительные реакции [69]. Известно, что истощение глутатиона в эпителиальных клетках легких связано с инициацией апоптоза Система глутатиона играет ключевую роль в контроле провоспалительных процессов в легких, участвуя в иммунной модуляции, ремоделировании внеклеточного матрикса, апоптозе и митохондриальном дыхании [69]. При ВП с прогрессированием тяжести заболевания отмечается увеличение затрат глутатиона, который является одним из важнейших компонентов обезвреживания токсических субстанций. При высокой активности воспалительного процесса и его затяжного течения активность АОС снижается вследствие его истощения.

Многие авторы считают, что наряду с воспалительным процессом одной из причин усиления активации процессов пероксидации при ВП, является

гипоксия, которая на начальном этапе формируется вследствие нарушения легочной перфузии, а в последующем – активацией анаэробного гликолиза и накоплением недоокисленных продуктов метаболизма [64]. Отмечено, что у экспериментальных животных, подвергшихся воздействию нормобарической гипоксии, отмечается увеличенная экспрессия АФК и пероксинитритав легких, которые вызывают повреждающее действие на эпителий альвеол, систему сурфактанта с последующим формированием альвеолярного отека, артериальной гипоксии, приводящих к смерти [53]. Повреждение ткани легких при ВП свободными радикалами характеризуется нарушениями их вентиляции, увеличением проницаемости сосудистых стенок и формированием отека слизистой оболочки бронхов.

Авторы, занимавшиеся исследованием системы ОАС при ВП, установили, что при тяжелом течении заболевания наблюдается рост концентрации конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), который способствует развитию ОС, и снижение активности ферментных антиоксидантов [8]. Супрессия антиоксидантной защиты ассоциирована с развитием осложнений у больных ВП и сопровождается провоспалительной гиперактивацией иммунокомпетентных клеток, незавершенным фагоцитозом, гиперцитокинемией и затяжным течением патологического процесса [67].

В ответ на дефицит антиоксидантов, большее количество внутриклеточных молекулярных регуляторов сигнальных путей, такие как протеинкиназы, способствуют активации апоптоза, усиливают дифференцировку иммунокомпетентных клеток (поляризация макрофагов, дифференцировка Т-хелперов и т.п.). Повреждение легочной ткани агрессивными продуктами перекисного окисления липидов усугубляет и без того высокий уровень эндогенной интоксикации.

Иммунный ответ на воспаление тканей легких является результатом каскада межклеточных взаимоотношений с вовлечением рецепторов иммунокомпетентных клеток и растворимых медиаторов инфламации. Тканевые



макрофаги после фагоцитирования микроорганизмов активируют синтез цитокинов и интерлейкинов. Известно, что микробная ДНК способствует усилению экспрессии IL-6, IL-8, которые запускают синтез воспалительных белков острой фазы в печени. Действие цитокинов на микроорганизмы неоднозначно. С одной стороны, IL-1 $\beta$  вызывает дозозависимую стимуляцию роста *S. Aureus*, IL-6 – *Ps. Aeruginosa*. С другой стороны, агенты инфламации способны инициировать дефекты цитокиновой сети [8].

Цитокины способны взаимодействовать только со «своими» специфическими рецепторами на клеточной мембране, что активирует механизмы внутриклеточной трансдукции, которые транслируют сигнал к ядру клетки и реализуют индукцию генов. Выявлено, что глюкокортикоидные гормоны ингибируют выработку большого спектра цитокинов, что нашло отражение в патогенетической терапии системной воспалительной реакции. Макромолекулы, циркулирующие в крови и тканевых жидкостях, способны к образованию комплексов с секретируемыми цитокинами, которые определяют их активность. К ним относят формы специфических клеточных мембранных рецепторов для TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, интерферон- $\gamma$  и других [139]. Растворимые рецепторы переносят цитокины, что удлиняет период их нахождения в крови, доставляют их в очаг инфламации или способствуют их ускоренному выведению из организма. Биологические эффекты цитокинов дозозависимые и в «нормальных» концентрациях проявляют местные и системные эффекты [64]. Степень пролиферации связана с концентрацией и активностью IL-2 и соответствует тяжести повреждения гистоструктур, а неадекватно низкая активность пролиферации иммунокомпетентных клеток способствуют развитию осложнений и затяжному течению ВП. В тоже время, угнетение митогенной активности Т-клеток при воспалении вызвано высоким уровнем экспрессии простагландина E<sub>2</sub>, TGF- $\beta$ , IL-10 и является неблагоприятным прогностическим фактором. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  – провоспалительные цитокины, которые определяют развитие воспаления в ответ на внедрение микроорганизма [36]. Показано, например, что при воспалительном процессе, в том числе при ВП, IL-

IL-1 и IL-6 способствуют развитию гипертермии, воздействуют на ЦНС и стимулирует синтез белков острой фазы. Активация гуморального и клеточного иммунитета запускает системные адаптационные изменения, которые рассматривают как синдром системной воспалительной реакции. Развитие компенсаторного ответа заключается в экспрессии каскада противовоспалительных цитокинов в системный кровоток, что приводит к ингибированию секреции медиаторов провоспалительной фазы. При нарастании дисрегуляции воспалительного процесса и роста концентрации противовоспалительных цитокинов снижается активность поверхностного комплекса рецепторов HLA-DR, а также продукция TNF- $\alpha$  и IL-6 моноцитами в ответ на повреждение тканей.

В ряде исследовательских работ продемонстрировано, что у больных нетяжелой ВП определяются повышенные концентрации IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в паренхиме пораженного легкого, однако остаются неизменными в интактном и сыворотке крови [2]. В тоже время, избыточный рост концентрации IL-6, IL-8, IL-10 и нарушение их соотношения у больных ВП является признаком неблагоприятного исхода заболевания. Защитная функция провоспалительных цитокинов имеет только локальный характер в очаге воспаления, а их чрезмерный и генерализованный синтез повреждает ткани и инициирует развитие эндогенной интоксикации. Характер течения воспалительного процесса зависит от соотношения местного и системного уровней про- и противовоспалительных цитокинов. При сбалансированном иммунном ответе определяется нормоэргическая реакция. Для провоспалительной гиперцитокинемии характерен гиперэргический ответ с ярким клиническим течением, а при низком уровне цитокинов или преобладании их противовоспалительного пула отмечена анэргическая реакция с затяжным, торпидным течением заболевания.

Сниженная концентрация TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-2 и высокая sTNF- $\alpha$ RI и TGF $\beta$  и низкий уровень бактерицидной и окислительно-метаболической функций нейтрофильных гранулоцитов определяются в период разгара среди больных ВП

[7]. Было установлено, что при низкой концентрации IL-8 в сыворотке крови в период разгара ВП возрастает риск затяжного течения заболевания. В период разгара ВП отмечена супрессия активности нейтрофильных гранулоцитов, а активация макрофагов происходит с экспрессией противовоспалительного цитокина IL-10 и провоспалительного TNF- $\alpha$ , которые определяют развитие эндогенной интоксикации [8].

Генетические особенности больных ВП могут способствовать тяжелому течению заболеванию, в том числе с развитием осложнений не только среди лиц с коморбидной патологией, но и у здоровых лиц молодого возраста. Ряд работ подтверждает, что воспалительный ответ у разных лиц существенно варьируется по выраженности и продолжительности. Одна из причин этих особенностей течения ВП – различия в генах, контролирующие защитные реакции организма, которые определяют характер течения заболевания и специфических иммунологических реакций. Согласно данным опубликованных исследований ген TNF- $\alpha$  имеет большую вариабельность локуса. Полиморфизм промоторного участка – 308A увеличивает риск летального исхода от септического шока в 3,7 раза [64]. Известно, что носители полиморфизма гена IL-10 (1082 G/A), а также гомозиготного GG-генотипа при ВП подвержены затяжному течению заболевания и развитию осложнений. Кроме того, полиморфизм гена, который регулирует экспрессию CD14, как паттерн-распознающего рецептора, определяет предрасположенность к развитию инфекционного процесса. Известно, что замена нуклеотидов С на Т в локусе-159 ведет к выраженной экспрессии CD14 на моноцитах и росту концентрации растворимого CD14 [79]. В тоже время, тяжелое течение ВП, которое инициировано отрицательной микрофлорой, может быть вызвано наличием аллели Т.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что в патогенезе ВП. Важную роль занимают факторы эндогенной интоксикации, в том числе дисбаланс в оксидантно-антиоксидатной системы и цитокиновом профиле, которые способствуют более тяжелому течению заболевания и развитию осложнений, в том числе дыхательной недостаточности. Однако, до

настоящего времени отсутствуют данные о влиянии перечисленных факторов на функцию дыхательных мышц.

## **1.2. Дыхательные мышцы и их значение в физиологии и патологии дыхания**

Дыхательные мышцы – эффекторное звено в сложной структуре регуляции дыхания, которые реализуют вентиляцию легких в соответствии с текущими запросами организма. Дыхательные мышцы являются поперечно-полосатой скелетной мускулатурой, которые выполняют роль «респираторной помпы», а также играют важную роль в осуществлении локомоторной, позно-тонической и речевой функций [1, 3]. Согласно современным представлениям, выделяют три типа волокон скелетных мышц: тип I – медленно сокращающиеся, окислительные; тип IIА – быстро сокращающиеся, окислительно-гликолизные; тип IIВ – быстро сокращающиеся, гликолизные. Указанные типы мышечных волокон отличаются не только скоростью сокращения, но и гистохимическими и морфологическими свойствами. Так, для волокон I типа (окислительные) характерно сокращение низкой силы и слабая активность АТФ-азы. Большое количество митохондрий и развитые окислительно-ферментативные системы способствуют повышению толерантности к утомлению по сравнению с другими типами. Медленно сокращающиеся волокна предназначены для длительной тонической работы (например, удержание позы). Волокна IIА типа имеют высокую активность АТФ-азы, развитую гликолитическую систему и короткие периоды изометрического сокращения. Благодаря высокой плотности митохондрий и выраженной активности окислительно-ферментативной систем этот тип мышечных волокон, в отличие от гликолитических, более устойчив к утомлению и соответственно наиболее приспособлен к выполнению длительной сократительной деятельности [142]. Для волокон IIВ типа характерна высокая активность АТФ-азы, развитая гликолитическая ферментативная система, однако активность митохондриальной системы ограничена. Имея короткий

период изометрического сокращения, у миофибрилл ПВ типа наблюдается малая толерантность к физическим нагрузкам и утомлению. Данный тип волокон используется для краткосрочной, быстрой и энергичной «работы», которая не требует выносливости и сопротивления утомлению. Доказано, что атрофия окислительных мышечных волокон ведет к потере выносливости, а окислительно-гликолизных к снижению силы мышц [152, 157].

Согласно ряду исследований поперечнополосатые мышцы, в том числе дыхательных мышц, содержат в себе все три типа волокон. Так, например, диафрагма человека содержит около 25 % окислительно-гликолизных и 55 % окислительных волокон устойчивых к утомлению. В цитозоле миофибрилл в состоянии покоя концентрация ионов кальция низка для возникновения сокращения. Вследствие этого тропонин-тропомиозиновый комплекс препятствует движению актиновых нитей. Возбуждение Т-трубочек приводит к экспрессии из саркоплазматического ретикулула достаточной концентрации ионов кальция в миофибриллярной жидкости для возникновения максимальной контракции миофибрилл. Для длительного осуществления этого процесса необходим многократный выброс ионов кальция, происходящий под воздействием непрерывных повторных потенциалов действия. Выделяют две группы дыхательных мышц: инспираторные и экспираторные. К первой группе мышц относят диафрагму и наружные межреберные мышцы. Эти дыхательные мышцы создают отрицательное давление в грудной полости на вдохе (рисунок 1).

Лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, зубчатые и грудные, широчайшая мышца спины являются вспомогательными дыхательными мышцами, которые усиливают вдох при неспособности обеспечения адекватного газообмена. В норме выдох – пассивный процесс, но при необходимости форсирования выдоха, в акт дыхания включаются экспираторные дыхательные мышцы: мышцы передней брюшной стенки (наружные и внутренние косые, прямые и поперечные) и внутренние межреберные [163].

Диафрагма главная инспираторная дыхательная мышца, обеспечивающая вдох примерно на 70 % у здорового человека [122]. Диафрагма – куполообразная мышца, состоящая из трех основных частей, волокна которой сходятся в радиальном направлении и образуют сухожильный центр. Первая – позвоночная, волокна которой берут начало от трех первых поясничных позвонков и не имеют мест прикрепления к ребрам, вторая – реберная (костальная) часть, волокна которой отходят от реберной дуги, и третья – центральная (сухожильная), прикрепляющаяся к позвоночной и реберной частям. Диафрагма во время вдоха меняет форму: укорачивается осевая длина ее цилиндрической части, а свод опускается относительно ребер.

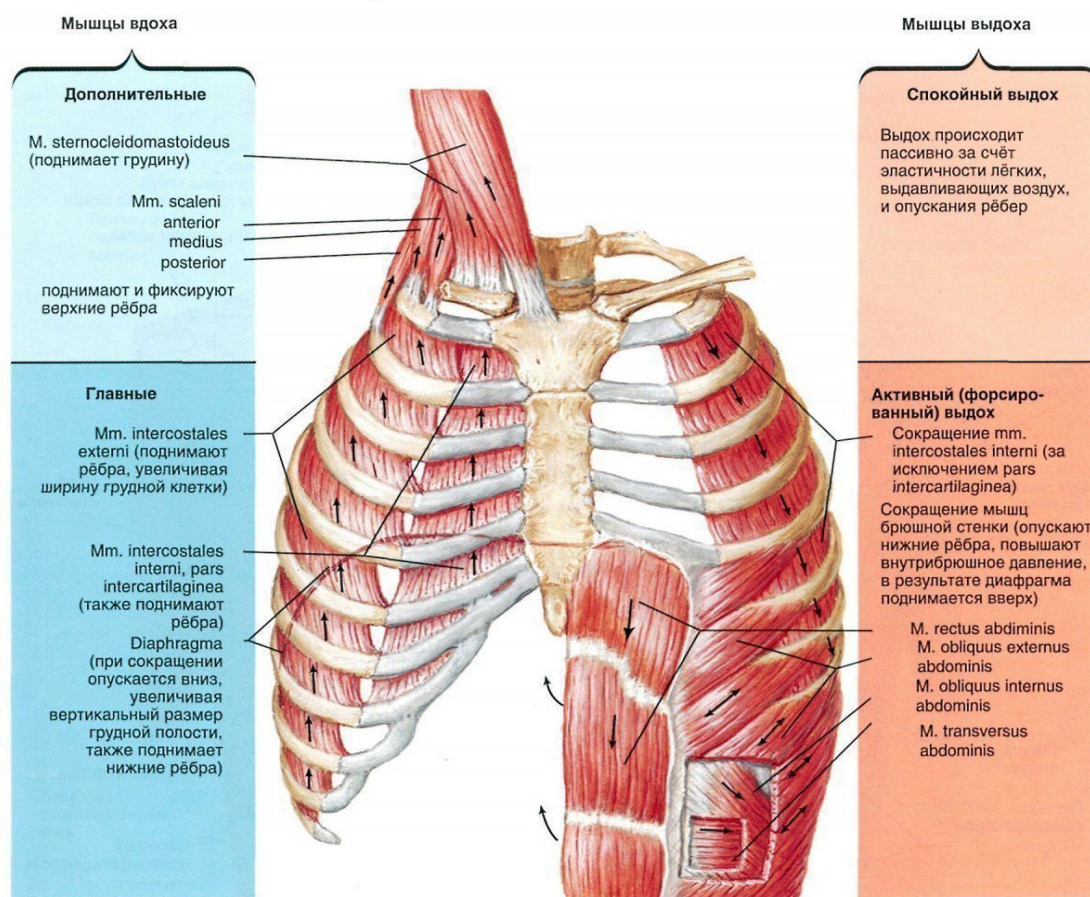


Рисунок 1 – Дыхательные мышцы, участвующие в реализации легочной вентиляции [150].

Так как, число сокращающихся волокон диафрагмы относительно стабильно, трансдиафрагмальное давление считается надежным показателем,

который характеризует силу сокращения этой мышцы [103]. Как и все скелетные мышцы, сила дыхательных мышц имеет общие для них соотношения: сила-частота, сила-длина и сила-скорость [70, 71, 123]. Длина волокон диафрагмы имеет тесные корреляции с изменением легочных объемов. Например, сокращение длины мышечных волокон уплощает диафрагму и снижает силу ее сокращения [128, 129, 181, 182].

Межреберные мышцы способствуют сохранению отрицательного давления в грудной полости, что необходимо для поддержания легких в расправленном состоянии. Однако, их роль в акте дыхания становится очевидной только в условиях гиперпноэ или при резистивных нагрузках.

Брюшные мышцы являются главными экспираторами, которые смещают стенки живота внутрь и тем самым повышают давление в абдоминальной полости. В результате изменения конфигурации и давлений последней, диафрагма смещается в грудную полость и объем легких уменьшается [133, 172].

Анализ последовательности сокращения дыхательных мышц в акте дыхания позволил выделить пять групп, которые выполняют разную функцию: агонисты, синергисты, фиксаторы, нейтрализаторы и антагонисты. Агонисты выполняют основное усилие при сокращении, синергисты – при форсированном сокращении, фиксаторы локализуют точки прикрепления на костях мышц агонистов и синергистов. Нейтрализаторы компенсируют нежелательные перемещения костных образований, а антагонисты способствуют плавному завершению движения [1].

В акте дыхания участвуют четыре основных механизма управления дыхательных мышц, относящиеся к разным уровням. Выделяют автономный или базисный механизм, который играет главенствующую роль в автоматическом поддержании вентиляции легких в условиях эйпноэ в соответствии с «кислородными» потребностями организма. Адаптационная регуляция дыхательных мышц согласует их работу с дыхательными циклами или с увеличенной нагрузкой на респираторную систему. Проприорецепторы межреберных мышц являются центральным звеном обратной связи

произвольного управления деятельности дыхательных мышц. Так, рецепторный аппарат формирует ощущения, что позволяет человеку регулировать глубину и частоту своего дыхания. Центральный механизм управления дыханием сложный процесс, включающий в себя несколько уровней регуляции. Первый уровень представлен спинным мозгом с мотонейронами в вентральных рогах. Здесь происходит передача нервных импульсов из центра дыхания и других отделов головного мозга на дыхательные мышцы. Второй уровень регуляции – дыхательный центр, находящийся в продолговатом мозге. Он получает афферентную импульсацию и отвечает за автоматическую ритмичную смену фаз дыхательного цикла. Третий уровень представлен нервными центрами, которые лоцируются в супрабульбарных отделах головного мозга, в том числе коре больших полушарий. Они осуществляют интегративную деятельность, которая обеспечивает возможность произвольной регуляции дыхания и формирование тонких адаптивных реакций респираторной системы в соответствии с потребностями организма. Включение механизмов различных уровней управления дыхательных мышц предоставляет многообразные возможности компенсации нарушений дыхания [3].

Интерес к изучению функционального статуса дыхательных мышц в практическом здравоохранении связан с оценкой их роли в развитии и прогрессировании дыхательной недостаточности при патологиях респираторного тракта, кровообращения, ЦНС и других заболеваний [136, 145, 169, 174, 175]. Зачастую, функциональный статус дыхательных мышц исследуют у больных ХОБЛ и намного реже при других заболеваниях [121, 127, 147, 149, 169].

Сила дыхательных мышц – важнейший индикатор их функционального статуса, который зависит от возраста, пола и сопутствующей коморбидной патологии. Для оценки силы дыхательных мышц используют метод измерения максимальных статических давлений на уровне рта и носа при «закрытых» дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха: максимального инспираторного (maximal inspiratory pressure – Max IP), экспираторного (maximal



expiratory pressure – Max EP) и интраназального (sniff nasal inspiratory pressure – SNIP) давлений [14]. Параметры SNIP-теста тесно коррелируют с уровнем трансдиафрагмального давления и характеризуют функциональную активность диафрагмы [63]. Главными достоинствами этой методики являются относительная простота и хорошая переносимость обследуемыми [15, 123, 137, 166]. Для оценки функционального статуса дыхательных мышц применяют электромиографию, ультразвуковые и рентгенологические исследования [24, 95, 132]. Так, например, по данным спектрального анализа электромиограмм дыхательных мышц обнаружено, что после дыхания с дополнительной нагрузкой определяется уменьшение их силового резерва, которое обусловлено падением сократительного потенциала торакальной и вспомогательной респираторной мускулатуры [72, 100].

Дыхательные мышцы обладают большим сократительным потенциалом, которые в условиях основного обмена используют 5 % от общего потребления кислорода. Эта величина возрастает при повышении вентиляторных требований. Рост респираторных нагрузок инициируют развитие «метаболического рефлекса дыхательных мышц», который связан с перераспределением кровотока от мышц опорно-двигательного аппарата к дыхательным мышцам для обеспечения возросших энергетических потребностей [135, 141, 173]. В условиях продолжительной резистивной нагрузки развивается дисфункция дыхательных мышц. Выделяют два типа дисфункции дыхательных мышц: утомление и слабость [183, 185, 190, 191]. В частности, утомление развивается в ответ на преодоление высокого сопротивления дыхательных путей и тканей легких, что способствует транзиторному снижению силы и скорости сокращения мышечных волокон, а при слабости дыхательных мышц их сила не восстанавливается даже в условиях «покоя» [180].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о дискоординации процессов сокращения мышц различной функциональной принадлежности при дисфункции дыхательных мышц [54]. В патогенезе последней выделяют фазу субкомпенсации, для которой характерно асинхронное сокращение миофибрилл

и фаза декомпенсации, во время которой регистрируется полное снижение их электромиографической активности. При этом отмечен рост активности центрального контура регуляции дыхания, способствующего рекрутированию в акт дыхания вспомогательных дыхательных мышц, в первую очередь инспираторных. Усугубление явлений дыхательной недостаточности у больных с заболеваниями респираторных органов инициирует торакоабдоминальный асинхронизм, альтернирующее дыхание и гиперкапнию [1]. Выделяют 3 варианта дисфункции дыхательных мышц в зависимости от уровня повреждения их механизмов регуляции: центральный, трансмиссерный и эффекторный. Среди возрастных больных с коморбидной патологией зачастую регистрируют сочетание этих вариантов [3]. К клиническим симптомам нарастающей слабости дыхательных мышц относят учащенное дыхание свыше 25 в минуту, торакоабдоминальный асинхронизм, альтернирующее дыхание, парадоксальное втяжение нижних латеральных ребер на вдохе (симптом Гувера), а также симптом Мажанди, демонстрирующий участие в акте дыхания грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Функциональными индикаторами дисфункции дыхательных мышц являются  $\text{Max IP}$  и  $\text{SNIP} < 70$  см водн. ст,  $\text{Max EP} < 80$  см водн. ст [63, 142].

В последние годы появляется все большее количество исследований, посвящённых клинико-патофизиологическим аспектам дисфункции дыхательных мышц при заболеваниях респираторного тракта. Показано, в частности, что при ХОБЛ комбинация локальных и системных патогенетических факторов этого заболевания инициирует трансформацию функционально-метаболического статуса миоцитов дыхательных мышц и развитие их дисфункции [134, 171, 176, 179]. Указанные изменения развиваются на фоне роста локальной и системной концентрации медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, матриксных протеиназ, С-реактивного белка, фибриногена и других) [57, 125, 159]. У больных ХОБЛ зарегистрирована усиленная выработка ряда интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферона) дыхательными мышцами (диафрагмой и межреберными

мышцами) [65, 111, 165]. Обнаружена также тесная корреляция выраженности дисфункции дыхательных мышц с уровнем экспрессии TNF- $\alpha$ . При этом, изменения гистоструктуры миофибрилл дыхательных мышц коррелируют с тяжестью течения заболевания [109, 189]. На ранних стадиях ХОБЛ отмечена гипертрофия миоцитов дыхательных мышц, очаги мышечного отека и вакуолизация митохондрий [110, 124, 177]. При тяжелом течении ХОБЛ зарегистрировано изменение структуры дыхательных мышц: «обеднение» микроциркуляторного русла, миолиз, атрофия миофибрилл и замещение мышечных волокон соединительной тканью [104, 105, 150].

В ряде работ представлены данные, что при бронхиальной астме дыхательные мышцы подвергаются механической перегрузке вследствие бронхообструкции и гиперинфляции легких [156, 178]. Развитие последней на начальных этапах носит компенсаторный характер, который связан с увеличением дыхательных объёмов и улучшением бронхиальной проходимости, однако способствует ремоделированию мышечного аппарата органов дыхания, подвергая их функциональной и морфологической перестройке. Исследования подтверждают, что у больных бронхиальной астмой легкой и среднетяжелой степени отмечена мышечная гипертрофия диафрагмы, что демонстрирует эффективность реализации механизмов компенсации к резистивному дыханию [92]. Однако, вследствие длительного течения заболевания развивается миодистрофия диафрагмы и ее дисфункция. Анализ литературы по этой проблеме свидетельствует о том, что у больных бронхиальной астмой формируется дисфункция дыхательных мышц инспираторно-экспираторного типа, а также снижается их функциональная активность [104, 113]. В тоже время, эти изменения отличались определенным своеобразием, которые связаны с тяжестью течения заболевания, функциональным статусом больных и их полом [144]. У больных тяжелой бронхиальной астмой при длительной терапии ингаляционными и системными глюкокортикостероидами (ГКС) отмечается изменение минерального и белкового обмена. Вследствие последних развивается гипотрофия скелетных мышц, в том числе дыхательных [107, 119]. ГКС

инициируют атрофию главной дыхательной мышцы – диафрагмы. У этой когорты больных в период обострения заболевания может наблюдаться повреждение диафрагмы, что ведет к ее разрыву с последующей инкорпорацией органов брюшной полости в грудную клетку [118].

В общей структуре заболеваний органов дыхания около 20 % занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) [153]. При рассмотрении проблемы дисфункции дыхательных мышц при ИЗЛ, необходимо выделить миозит-ассоциированные поражения, встречающиеся у 70 % больных с полимиозитом и дерматомиозитом. Основным клиническим признаком данных заболеваний является симметричное поражение скелетных мышц, в том числе дыхательных мышц [102]. При данных патологиях происходит аутоиммунное поражение диафрагмы, межреберных мышц, что является причиной первичной слабости дыхательных мышц [99].

Туберкулез (ТБ) относится к наиболее серьезным проблемам общественного здравоохранения, особенно среди групп населения с низким уровнем доходов. По данным ВОЗ, у 8 миллионов человек ежегодно развивается активная форма заболевания, что приводит к 2 миллионам смертей в год. Слабость мышц, в том числе дыхательных мышц, является одним из клинических проявлений ТБ. Избыточный синтез провоспалительных цитокинов является одним из ведущих патогенетических факторов, вызывающих метаболические нарушения при данном заболевании [161]. Так, согласно проведенным исследованиям, TNF- $\alpha$  является ключевым медиатором в патогенезе ТБ и связан с развитием анорексии, гипотрофией мышц и потерей веса. Показано, что лептин-гормон, вырабатываемый адипоцитами, может участвовать во взаимодействии между статусом питания, силой дыхательных мышц и иммунным ответом при ТБ. Концентрация лептина может быть низкой из-за уменьшения жировых отложений при ТБ или высокой из-за активной воспалительной реакции. Увеличение концентрации лептина может быть одним из патогенетических факторов синдрома эндогенной интоксикации [42]. У большинства больных ТБ фиксируются более низкие уровни лептина по

сравнению со здоровыми обследованными, а его положительные корреляции с показателями Max IP и Max EP указывают на взаимосвязь этого гормона с силой дыхательных мышц [154, 188].

Малоизученной остается роль дисфункции дыхательных мышц в патогенезе ВП. При ВП отмечается снижение скоростных показателей вентиляционной функции легких. Предполагается, что обструктивный тип нарушения вентиляции легких в остром периоде ВП может быть вызван внелегочными причинами, такими как дисфункция дыхательных мышц [1, 139]. К основным патогенетическим механизмам последней относят дестабилизацию мембран клеток, низкую скорость проведения миопотенциалов, нарушение транспорта ионов  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ , которые обеспечивающие сократимость мышечных волокон [3, 120, 164, 187]. При ВП отмечена однонаправленная реакция на воспалительный процесс и синергизм респираторно-мышечного взаимодействия. Эти данные подтверждаются наличием тесной корреляции между миофасциальными нарушениями и вентиляторными параметрами функции легких,

Гипервентиляционный синдром при ВП увеличивает нагрузку на дыхательные мышцы, усиливая их работу. В результате последней, так же, как и при физических нагрузках или резистивном дыхании, развивается иммунная реакция, выражающаяся в увеличении уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. Известно, что в условиях дыхания с повышенной инспираторной нагрузкой усиленно сокращающиеся миоциты дыхательных мышц преобразуются в метаболический плацдарм, который синтезирует спектр провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [65, 126]. Установлено, что через 45 минут резистивного дыхания регистрируется рост концентрации в плазме крови интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , что рассматривается как «иммунный вызов» организму, иллюстрирующийся ростом локального и системного уровня цитокинов [155]. Предполагается, что рост уровня провоспалительных медиаторов является одним из механизмов утомления дыхательных мышц, которое развивается после длительного периода

повышенной сократительной активности. В экспериментах на наркотизированных животных, которые в течение 1-го, 3-го и 6-го часов дышали с добавочной резистивной нагрузкой, была обнаружена повышенная экспрессия цитокинов в диафрагме, концентрация которых коррелировала с временем резистивной нагрузки [142]. Установлено, что резистивное дыхание сопровождается увеличением количества свободных радикалов в усиленно сокращающихся миоцитах [4]. Сопротивление, преодолеваемое дыхательными мышцами в процессе вентиляции легких, является важнейшим фактором, постоянно участвующим в регуляции дыхания. Увеличение сопротивления воздухоносных путей при развитии патологического процесса в легких приводит к нарушению биомеханики дыхательного акта, ухудшает эффективность работы дыхательных мышц, снижает вентиляторную способность легких, что способствует развитию гиперкапнических и гипоксических состояний [122]. Показано, что слабость мышечного тонуса в контуре дыхательных мышц связана с развитием ВП у лиц старше 75 лет. Последнее ассоциировано с неэффективностью диспергационного транспорта, а также других факторов местной защиты легких [97]. При ТВП в связи с усилением артериальной гипоксемии, увеличением работы дыхания особое значение приобретает дисфункция дыхательных мышц. Роль этого фактора значительно возрастает при наличии у больных ВП сопутствующей патологии [48]. У лиц, умерших от пневмонии вирусной этиологии, выявлены вакуольная дистрофия миоцитов, миоцитоллиз и геморрагии. У некоторых больных этой группы рабдомиолиз являлся ведущим фактором, способствующий повреждению миофибрилл респираторного комплекса [68].

Таким образом, дисфункция дыхательных мышц вносит существенный вклад в развитие дыхательной недостаточности при патологии органов дыхания. Данные научной литературы свидетельствуют о необходимости более детального изучения отдельных факторов патогенеза дисфункции дыхательных мышц у больных ВП. В первую очередь это относится к уточнению

патогенетической роли факторов эндогенной интоксикации, в том числе дисбалансу оксидантно-антиоксидатной системы и цитокиновой регуляции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика обследованных

В исследование включено 126 больных ВП, находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях 1477-го Военно-морского клинического госпиталя МО РФ и 439-го Военного госпиталя МО РФ в 2017-2020 годах. Больные были включены в исследование на основании диагноза ВП, который был установлен по результатам клинических, рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества и согласия на участие в исследовании. Все обследованные были лицами мужского пола в возрасте от 18 до 26 лет с медианой 19,8 [95 % ДИ: 18,6-21,4]. Больные были разделены на 2 группы, соответствующих по тяжести клинического течения ВП, согласно актуальным клиническими рекомендациям по диагностике и лечению данного заболевания [89]. У всех больных ВП проанализированы следующие клинико-лабораторные показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального давления (АД), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела, объём поражения легочной ткани, выраженность лейкоцитоза, парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ( $P_{aO_2}$ ) и насыщение гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ). Для оценки функционального статуса больных использовали шкалу SMRT-CO, являющаяся сокращенным вариантом шкалы SMART-COP, согласно которой больным ВП присваивались баллы (таблица 1). А их количество определяло потребность в респираторной и вазопрессорной поддержке (таблица 2).

Группу с нетяжелой ВП составили 93 (74 %) пациента, а с тяжелой ВП– 33 (26 %). К ТВП были отнесены лица с наличием 5 и более баллов по шкале SMRT-CO [76].



Таблица 1 – Шкала SMART-COP [75]

|                         | Значение показателя   | Баллы |
|-------------------------|---|-------|
| S                       | Систолическое артериальное давление <90 мм. Рт. ст.   | 2     |
| M                       | Мультилобарная инфильтрация ea рентгенограмме органов грудной клетки  | 1     |
| A                       | Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл  | 1     |
| R                       | ЧДД $\geq 25$ /мин в возрасте $\leq 50$ лет и $\geq 30$ /мин в возрасте $\geq 50$ лет   | 1     |
| T                       | ЧСС >125/мин  | 1     |
| C                       | Нарушение сознания  | 1     |
| O                       | Оксигенация:<br>PaO <sub>2</sub> * <70 мм рт. ст или SpO <sub>2</sub> <94% или<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <333 в возрасте $\leq 50$ лет<br>PaO <sub>2</sub> * <60 мм рт. ст или SpO <sub>2</sub> <90% или<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250 в возрасте > 50 лет | 2     |
| P                       | pH* артериальной крови <7,35  | 2     |
| Общее количество баллов |   |       |

\*не оцениваются в шкале SMRT-CO

Таблица 2 – Интерпретация шкалы SMART-COP [75]

| Баллы    | Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах |
|----------|---|
| 0        | Очень низкий риск                                     |
| 1        | Низкий риск (1 из 20)                                 |
| 2        | Средний риск (1 из 10)                                |
| 3        | Высокий риск (1 из 6)                                 |
| $\geq 4$ | Высокий риск (1 из 3)                                 |

Больные нетяжелой ВП были госпитализированы в пульмонологические отделения стационара по эпидемическим показаниям. Для этой группы лиц было

характерно преимущественно одностороннее субсегментарное поражение легочной ткани, а для больных тяжелой формой ВП – наличие полисегментарных, долевых или бидолевых инфильтратов в одном или обоих лёгких. Госпитализация 107 (85 %) больных ВП произведена на 1-2 сутки от начала заболевания, а 19 (15 %) – на 3 сутки.

Все больные с ТВП были госпитализированы в отделения интенсивной терапии, а после стабилизации состояния переводились в пульмонологические отделения. В период разгара заболевания у больных ТВП доминирующими клиническими проявлениями были: фебрильная лихорадка, выраженная одышка, артериальная гипотония, синусовая тахикардия и высокий лейкоцитоз. Все больные находились в сознании. Данные мониторинга показателей PaO<sub>2</sub> и SpO<sub>2</sub> свидетельствовали о наличии выраженной артериальной гипоксемии (таблица 3).

Установлено незначительное увеличение концентрации эритроцитов, что было обусловлено синдромом интоксикации и избыточным влаговыведением, в том числе через респираторный тракт в результате тахипноэ, что подтверждалось повышением уровня гематокрита.

У 20 % обследованных с ВП выявлена диссоциация между клиническими проявлениями синдрома эндогенной интоксикации и объемом альвеолярного воспаления. Так, у части больных с НВП на фоне субсегментарной воспалительной инфильтрации легочной паренхимы могли преобладать проявления выраженной эндогенной интоксикации. В других случаях у больных ТВП клинические проявления эндотоксикоза существенно «отставали» от значительного объема поражения легких.

У всех обследованных с ВП был верифицирован возбудитель с применением методов микробиологической диагностики. При помощи световой микроскопии и культурального метода исследована мокрота. Посев производился на 5 % кровяной агар, желточно-солевой агар и среду Эндо, а также проводилась микроскопия по Грамму. Этиологическая структура больных ВП была представлена *Streptococcus pneumoniae* – 57,4 %, *Haemophilus influenzae* –

23,4 %, *Mycoplasma pneumonia* – 13,4 %, *Chlamydothila pneumonia* – 5,8 % (рисунок 2).

Таблица 3 – Клинико-лабораторные показатели больных нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией в период разгара заболевания ( $M \pm m$ )

| Показатель   | Контроль,<br>n=45 | НВП,<br>n=93 | ТВП<br>n=33 | Уровень<br>значимости<br>различий |
|--|-------------------|--------------|-------------|-----------------------------------|
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.                                | 118,41±9,5        | 112,51±6,9   | 89,20±3,3   | $p_2 < 0,001$                     |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.                               | 71,62±4,3         | 74,52±3,2    | 65,31±2,7   | $p_2 < 0,05$                      |
| Частота дыхания, в мин   | 16,20±0,4         | 20,83±1,9    | 27,41±1,8   | $p_2 < 0,001$                     |
| Частота сердечных сокращений, в мин  | 72,61±4,8         | 86,71±5,7    | 117,72±6,1  | $p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,001$     |
| Эритроциты, $10^{12}/л$  | 4,13±0,2          | 4,23±0,3     | 5,13±0,2    | $p_2 < 0,05$                      |
| Лейкоциты, $10^9/л$  | 6,91±0,8          | 11,64±1,1    | 18,2±0,4    | $p_1 < 0,01$ ;<br>$p_2 < 0,001$   |
| Гематокрит, %  | 40,91±2,8         | 42,31±3,5    | 50,4±4,4    | $p_2 < 0,001$                     |
| Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ( $P_aO_2$ ), мм рт. ст. | 94,11±2,1         | 91,52±4,4    | 64,2±3,11   | $p_2 < 0,001$                     |
| Сатурация артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ), %                         | 98,21±1,8         | 93,51±1,3    | 89,8±0,71   | $p_2 < 0,001$                     |

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий между больными нетяжелой внебольничной пневмонией по отношению к контролю;  $p_2$  – достоверность различий между больными тяжелой внебольничной пневмонией по отношению к контролю.

Лечение больных ВП проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, согласно действующим клиническим рекомендациям [19, 31, 32]. Средние сроки госпитализации в стационаре составили  $14,6 \pm 0,7$  дней при нетяжелой и  $18,6 \pm 1,3$  при тяжелой ВП.

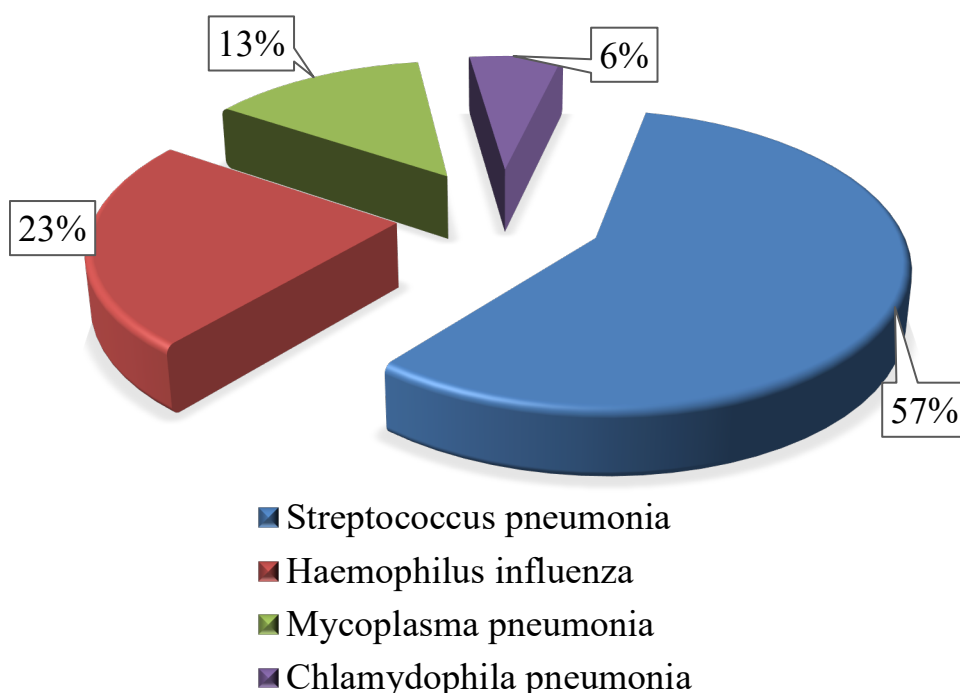


Рисунок 2 – Этиологическая структура внебольничной пневмонией у обследованных лиц, %.

С момента госпитализации в стационар всем больным ВП проводилась эмпирическая антибактериальная терапия с учетом тяжести заболевания и факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей на основе  $\beta$ -лактамных антибиотиков, цефалоспоринов III-IV поколений, фторхинолонов, макролидов.

Замена или отмена лекарственных средств проводилась по показаниям. При необходимости применялись муколитические препараты: амброксол, ацетилцистеин, бромгексина гидрохлорид. С целью снижения гипертермии назначали нестероидные противовоспалительные средства на основе парацетамола и ибупрофена. В лечении всех больных тяжелой ВП применяли

парентеральные антикоагулянты с целью снижения риска системных тромбоэмболий, а также антисекреторные препараты для профилактики «стрессовых язв». При необходимости пациентам осуществлялась неинвазивная респираторная поддержка.

## **2.2. Методы исследования**

При госпитализации больным ВП проведено физикальное обследование, а также стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий белок, АЛАТ, АСАТ, фибриноген, С-реактивный пептид). Выполнялась рентгенография органов грудной полости в 2-х проекциях при поступлении и перед выпиской из стационара на рентгеновском аппарате АРЦП «МЕДИПРОМ» (Россия), ЭКГ и спирография.

### **2.2.1. Расчет гематологических индикаторов эндогенной интоксикации**

Для верификации степени тяжести эндогенной интоксикации использовали гематологические индексы интоксикации: гематологический показатель интоксикации (ГПИ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) и индекса Кребса. Для определения перечисленных показателей использовали данные расширенных лейкограмм. На полуавтоматическом гематологическом анализаторе ABX MICROS 60 СТ/ОТ (HoribaABX, Франция) анализировали показатели абсолютного числа клеток крови. Методом оценки мазков крови осуществляли подсчет лейкоцитарной формулы после предварительной фиксации метиленовым синим по Май-Грюнвальду и последующим окрашиванием азур-эозином по Романовскому. Для расчета ЛИИ использовали формулу Кальф-Калифа Я. Я. (формула 1).

(1)

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{М}+3\text{Ю}+2\text{П}+\text{С}) \cdot (\text{Пл}+1)}{(\text{Л}+\text{Мон.}) \cdot (\text{Э}+1)}$$

где М – миелоциты,

Ю – юные лейкоциты,

П – палочкоядерные лейкоциты,

С – сегментоядерные лейкоциты,

Пл – плазматические клетки,

Л – лимфоциты,

Мон. – моноциты,

Э – эозинофилы

В норме ЛИИ находится на уровне 0,3-1,5 и является простым и информативным показателем тяжести эндогенной интоксикации [52]. ЯИИ определяли по формуле Г.А. Даштаянц (формула 2).

(2)

$$\text{ЯИИ ЯИ} = \underline{\text{мон.} + \text{ю.} + \text{п.}}$$

с.,

где мон. – моноциты,

ю. – юные лейкоциты,

п. – палочкоядерные лейкоциты,

с. – сегментоядерные лейкоциты.

ЯИИ в диапазоне 0,05-0,1 свидетельствует об отсутствии эндогенной интоксикации, 0,3-1,0 об эндогенной интоксикации средней тяжести, а более 1,0 – о ее тяжелой степени [42].

ГПИ определяли по формуле 3.

(3)

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ} \times \text{Клейк} \cdot \text{Ксоз},$$

где Клейк и  $K_{CO_2}$  – поправочные коэффициенты, которые учитывают лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов (таблица 4).

Формула 3 и таблица 4 отражают степень отклонения соответствующего показателя от нормального уровня. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа. «Коридор» нормальных значений для данного показателя составляет от 0,5 до 2,5 [51].

Индекс Кребса определяли, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам, пределы нормы которого  $1,8 \pm 0,46$ . Эндогенная интоксикация легкой степени тяжести соответствует индекс Кребса равный  $2,8 \pm 0,4$ , средней тяжести эндогенной интоксикации –  $(4,86 \pm 0,97)$ , а тяжелой – более  $(6 \pm 1,19)$ .

Таблица 4 – Поправочные коэффициенты для расчета гематологического показателя интоксикации [37, 38, 55, 87]

| Лейкоцитоз<br>( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) | $K_{\text{лейк}}$ | Лейкоцитоз<br>( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) | $K_{\text{лейк}}$ | Скорость<br>оседания<br>эритроцитов<br>(мм/час) | $K_{CO_2}$ |
|---|-------------------|---|-------------------|---|------------|
| 1,0-2,0                                   | 0,2               | 16,1-17,0                                 | 1,9               | <5  | 0,9        |
| 2,1-3,0                                   | 0,4               | 17,1-18,0                                 | 2,0               | 6-15  | 1,0        |
| 3,1-4,0                                   | 0,6               | 18,1-19,0                                 | 2,1               | 16-20   | 1,1        |
| 4,1-5,0                                   | 0,8               | 19,1-20,0                                 | 2,2               | 21-35   | 1,2        |
| 5,1-8,0                                   | 1,0               | 20,1-21,0                                 | 2,4               | 26-30   | 1,3        |
| 8,1-9,0                                   | 1,1               | 21,1-22,0                                 | 2,6               | 31-35   | 1,5        |
| 9,1-10,0                                  | 1,2               | 22,1-23,0                                 | 2,8               | 36-40   | 1,7        |
| 10,1-11,0                                 | 1,3               | 23,1-24,0                                 | 3,0               | 41-45   | 1,9        |
| 11,1-12,0                                 | 1,4               | 24,1-25,0                                 | 3,2               | 46-50   | 2,1        |
| 12,1-13,0                                 | 1,5               | 25,1-26,0                                 | 3,4               | 51-55   | 2,3        |
| 13,1-14,0                                 | 1,6               | 26,1-27,0                                 | 3,6               | 56-60   | 2,5        |
| 14,1-15,0                                 | 1,7               | 27,1-28,0                                 | 3,8               | >61   | 2,7        |
| 15,1-16,0                                 | 1,8               | 28,1-29,0                                 |                   |   |            |

Методом спектрофотометрии в депротеинизированной сыворотке крови определяли молекулы средней массы. Забор венозной крови производили из локтевой вены натошак, затем производили центрифугирование при 3000 об/мин на настольной центрифуге (MPW-310, Польша). К 50 мкл полученной плазмы

добавляли 75 мкл дистиллированной воды и 125 мкл 10 % трихлоруксусной кислоты для получения супернатанта. Содержимое пробирок встряхивали и продолжали центрифугировать 30 минут при 3000 об/мин. 30 мкл полученного супернатанта плазмы переносили в ячейку кварцевого планшета с 190 мкл дистиллированной воды. При помощи микропланшетного спектрофотометра  $\mu$ Quant (BiotekInstrumentsInc., США) измеряли оптическую плотность полученного раствора.

### **2.2.2. Исследование индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы.**

Интенсификацию процессов перекисного окисления липидов определяли по уровню конечного продукта – малоновому диальдегиду (МДА) в гемолизате эритроцитов и определяли образование окрашенного комплекса триметинового с 2-тиобарбитуровой кислотой. Общую антиоксидантную активность (АОА) оценивали по интегральному показателю в плазме крови, которую определяли по величине торможения перекисного окисления липидов и модельной системе желточных липопротеидов [27]. Интенсивность первой линии АОЗ исследовали по активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Активность каталазы определяли по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, а СОД в эритроцитах – по способности подавлять реакцию восстановления нитросинеготетразолия. Состояние редокс-системы изучали по уровню восстановленного глутатиона (ГЛ) в цельной крови по методу Элмана. Активность глутатионредуктазы (ГР) определяли по методу W. U. Nabiqetal. по преобразованию окисленной формы ГЛ в восстановленную. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) оценивали по изменению поглощения восстановленного ГЛ после его инкубации в присутствии пероксида водорода [45, 47].



### **2.2.3. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови**

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)). Сыворотку получали из периферической крови, которая была взята натошак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови были центрифугированы в течение 10 минут со скоростью 3500-4000 об/мин. Полученную сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже 20°C. Образцы находились на хранении от 1 до 4 месяцев без повторных циклов размораживания и оттаивания. Исследование проводили методом проточной цитометрии на аппарате BDFACSCantoII (USA) с помощью тест-систем этой компании. Полученные данные анализировали и обрабатывали с использованием программы FCAPArray 3,0.

### **2.2.4. Исследования функции внешнего дыхания и насыщения крови кислородом**

Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографе «SpirolabIII» (Италия) и СПИРОТЕСТ (Фарм-Инвест, Россия) с определением стандартных показателей вентиляционной функции легких: жизненной функции легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (индекс Тиффно), средней объемной скорости выдоха, максимальные объемные скорости выдоха на уровнях 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС<sub>выд</sub>), мгновенной объемной скорости на уровнях 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25-75</sub>).

### 2.2.5. Определение силы и утомления дыхательных мышц

Путем регистрации максимальных статических давлений на уровне полости рта и носа при «закрытых» дыхательных путях на аппарате MicroRPM («CareFusion», Великобритания) осуществляли оценку силовых индикаторов дыхательных мышц.

Были определены следующие показатели: максимальное инспираторное (Max IP–Maximum Inspiratory Pressure), максимальное экспираторное (Max EP–Maximum Expiratory Pressure) и интраназальное (SNIP-Sniff Nasal Inspiratory Pressure) давления. Max IP и SNIP характеризуют силу инспираторных, а Max EP - экспираторных дыхательных мышц [16].

Ввиду тесной корреляция SNIP с уровнем трансдиафрагмального давления, данный показатель относят к индикаторам функциональной активности диафрагмы [14, 63]. Максимальную скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (maximal rate of pressure development – Max.RPD<sub>выд</sub> и Max.RPD<sub>вд</sub>) оценивали с помощью дополнительного программного обеспечения PUMA.

Силу дыхательных мышц измеряли в положении обследуемых сидя после трёхкратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата.

Должные величины (ДВ) для Max EP, Max IP, SNIP рассчитывали по ранее разработанной модели [63, 131]. Степень утомления дыхательных мышц 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 дыхательные мышцы в течение 10 последовательных дыхательных циклов и повторной регистрацией указанных показателей. ИУ дыхательных мышц рассчитывался по формуле 4.

(4)

$$\text{ИУ дыхательных мышц} = (A-B) / A \times 100\%,$$

где А – сила дыхательных мышц до нагрузки (см вод. ст.),

В – сила дыхательных мышц 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.

### 2.2.6. Методы измерения антропометрических показателей

У всех обследуемых регистрировали антропометрические показатели, используя стандартные методики: рост, общую массу тела (ОМТ), окружности грудной клетки, плеча, предплечья, бедра и голени. С помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия) произведены измерения средней толщины кожно-жировых складок в 9 стандартных точках. Полученные данные использовали для расчета абсолютной МСМ по формуле Матейки Й. Для определения абсолютной МСМ по формуле 5.

(5)

$$\text{МСМ} = Lr^2k,$$

где МСМ – масса скелетной мускулатуры в кг,

L – Рост, в см,

r – Среднее значение окружности плеча, предплечья, бедра и голени, в см,

k – Константа равная 6,5.

Величина r определялась как разница между (сумма окружностей плеча, предплечья, бедра, голени / 25,12) – (сумма толщины кожно-жировых складок плеча, предплечья, бедра, голени / 100). Определяли отношение величины МСМ к ОМТ, выраженное в процентах.

Для определения типа соматической конституции обследуемых вычисляли индекс Пинье по формуле 6.

(6)

$$\text{Индекс Пинье} = \text{Рост (см)} - \text{Вес (кг)} - \text{Обхват груди (см)}$$

Индекс Пинье более 30 соответствовал астеникам, 10-20 нормостеникам, а менее 10 – гиперстеникам

Контрольную группу составили 45 здоровых лиц мужского пола. Возраст обследованных находился в диапазоне от 18 до 25 лет с медианой 19,7 лет и 95 % доверительным интервалом – ДИ [18,8-21,6]. Вычислен индекс Пинье с последующим определением типа соматической конституции. Регистрировали антропометрические показатели: рост, массу тела, окружность грудной клетки, плеча, предплечья, бедра и голени. Измеряли среднюю толщину кожно-жировых складок в 9 стандартных точках для расчёта абсолютной МСМ по формуле Матейки.

Произведен расчет гематологических индикаторов эндогенной интоксикации: ГПИ, ЛИИ, ЯИИ и индекса Кребса, а также определена концентрация молекул средней массы. Исследована система ОАС (МДА, АОА, СОД, ГЛ, ГР, ГПО), цитокиновый профиль (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)).

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик: средних значений, ошибки средней, медиан (ME) и их 95 % доверительных интервалов (ДИ), критерия Стьюдента, непараметрического теста Манна-Уитни, корреляционного анализа по Спирмену.

Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали  $\chi^2$ -тест. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Кластеризацию отдельных показателей 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.

### **ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Дыхательные мышцы относятся к важнейшим элементом регуляции дыхания, реализующим эффекторную функцию, обеспечивающей соответствие легочной вентиляции текущим метаболическими запросами организма. Различные варианты нарушения этой функции регистрируются при заболеваниях органов дыхания, кровообращения, цереброваскулярной и нейромышечной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, эндокринопатиях и др. [86, 108, 114, 186]. Вместе с тем, в научной литературе имеются лишь единичные исследования, в которых анализируются клинические и патофизиологические аспекты дисфункции дыхательных мышц при ВП, что явилось основанием для более детального изучения этой проблемы.

#### **3.1. Результаты исследования силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией в разгар заболевания и в период реконвалесценции**

На данном этапе исследования анализировали силу дыхательных мышц у больных с нетяжелой ВП. Анализ функционального статуса дыхательных мышц при нетяжелой ВП демонстрировал значительный диапазон размаха максимальных и минимальных значений. При этом у больных нетяжелой ВП отмечены наиболее низкие показатели силы дыхательных мышц по отношению к группе контроля, что было наиболее выражено в период разгара заболевания (таблица 5, рисунок 3).

Таблица 5 – Показатели силы дыхательных мышц у больных нетяжелой внебольничной пневмонией в динамике заболевания ( $M \pm m$ )

| Показатели силы ДМ            | Здоровые<br>n=45             | Больные НВП<br>n=92          | Реконвалес<br>центы<br>n=92  | Уровень<br>значимости<br>различий                            |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| Мах EP, см<br>вод. ст.        | <u>104-165</u><br>133,7±4,8  | <u>64-119</u><br>78,6±5,1    | <u>72-132</u><br>102±6,2     | $p_{01} < 0,001$ ;<br>$p_{02} < 0,05$ ;<br>$p_{12} < 0,05$ ; |
| Мах IP, см<br>вод. ст.        | <u>86-119</u><br>94,8±3,9    | <u>66-105</u><br>74,5±4,3    | <u>73-107</u><br>87,3±3,7    | $p_{01} < 0,05$ ;  |
| SNIP, см<br>вод.ст.           | <u>83-108</u><br>95,6±3,8    | <u>53-88</u><br>68,6±4,2     | <u>64-95</u><br>84,8±4,5     | $p_{01} < 0,01$ ;  |
| Мах.RPD вд,<br>см вод. ст./с  | <u>354-589</u><br>464,6±24,1 | <u>190-516</u><br>257,5±16,2 | <u>230-546</u><br>346,3±23,2 | $p_{01} < 0,001$ ;   |
| Мах.RPD выд,<br>см вод. ст./с | <u>556-769</u><br>662,2±52,4 | <u>171-634</u><br>294,5±21,7 | <u>196-661</u><br>410±31,2   | $p_{01} < 0,001$ ;<br>$p_{02} < 0,05$ ;                      |

Примечание: в числителе – диапазон размаха между минимальными и максимальными значениями; в знаменателе – средние значения;  $p_{01}$  – достоверность различий больных нетяжелой внебольничной пневмонией по сравнению с контролем;  $p_{02}$  – между реконвалесцентами и контролем;  $p_{12}$  – между больными и реконвалесцентами.

Анализ данных исследования позволили предположить, что при сопоставимом объеме воспаления легочной ткани, возрастной и гендерной однородности обследуемых, широкая вариативность показателей силы дыхательных мышц может ассоциироваться с индивидуально-типологическими особенностями организма, в том числе, с типом их соматической конституции. В связи с этим, фактически измеренные показатели силы дыхательных мышц были сопоставлены с должными величинами (ДВ), которые рассчитывались с учетом антропометрических данных обследуемого контингента на основе ранее разработанной модели [63]. Полученные результаты средних значений показателей силы дыхательных мышц у больных ВП демонстрировали их достоверное снижение по отношению к группе контроля, которое в

максимальной степени было выражено в период разгара заболевания (73,8-75,6 % от ДВ) (рисунок 3).

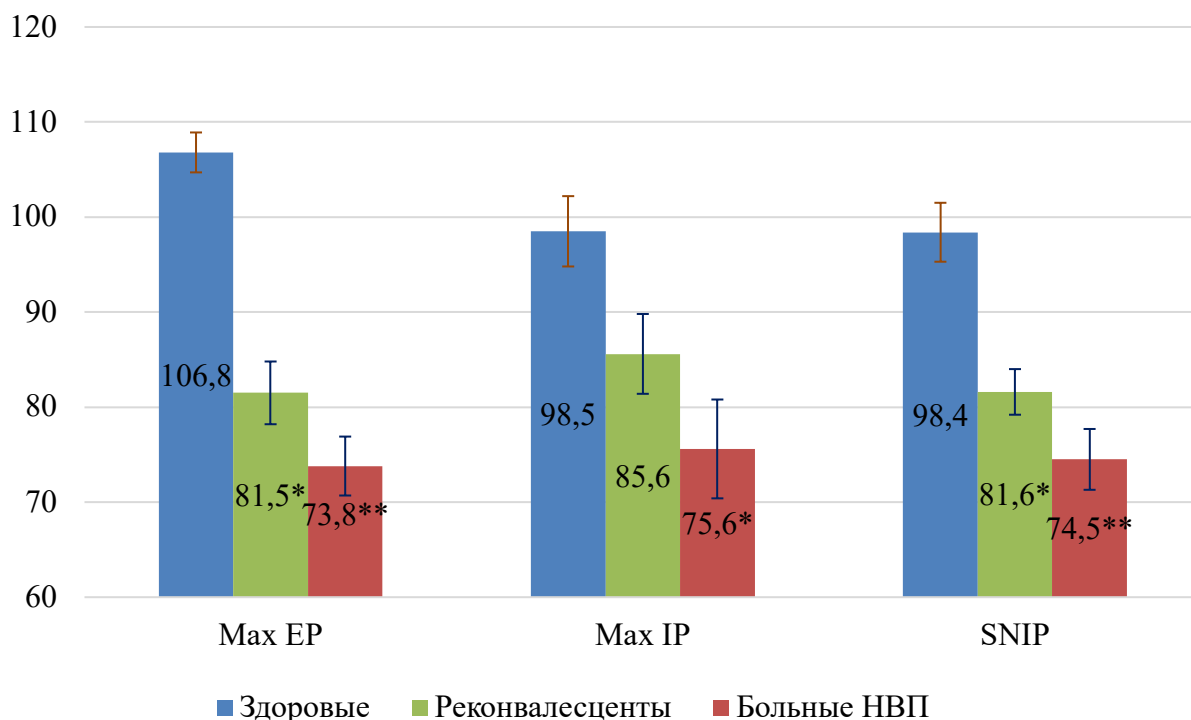


Рисунок 3 – Показатели силы дыхательных мышц у больных нетяжелой внебольничной пневмонией в динамике заболевания, % от должного к группе контроля: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  - достоверность различий по сравнению с контролем

Результаты исследования силы дыхательных мышц у больных ВП демонстрировали развитие их дисфункции даже при нетяжелой ВП, что проявлялось относительно равномерным ограничением силы инспираторных и экспираторных дыхательных мышц. У скоростных показателей подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (Max.RPDвд) и (Max.RPDвд) выявлено наиболее значимое снижение – в 2,2 и 1,8 раз соответственно (рисунок 4).

В период реконвалесценции у больных нетяжелой ВП выявлена тенденция к восстановлению показателей силы дыхательных мышц. Однако, только показатели силы инспираторных дыхательных мышц (SNIP, Max IP, Max.RPDвд)



достигали уровня контроля, а индикаторы Max EP и Max.RPDвд были достоверно ниже, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что в разгар нетяжелой ВП формируется инспираторно-экспираторная дисфункция дыхательных мышц, а перед выпиской из стационара сохраняется снижение показателей силы только экспираторных дыхательных мышц.

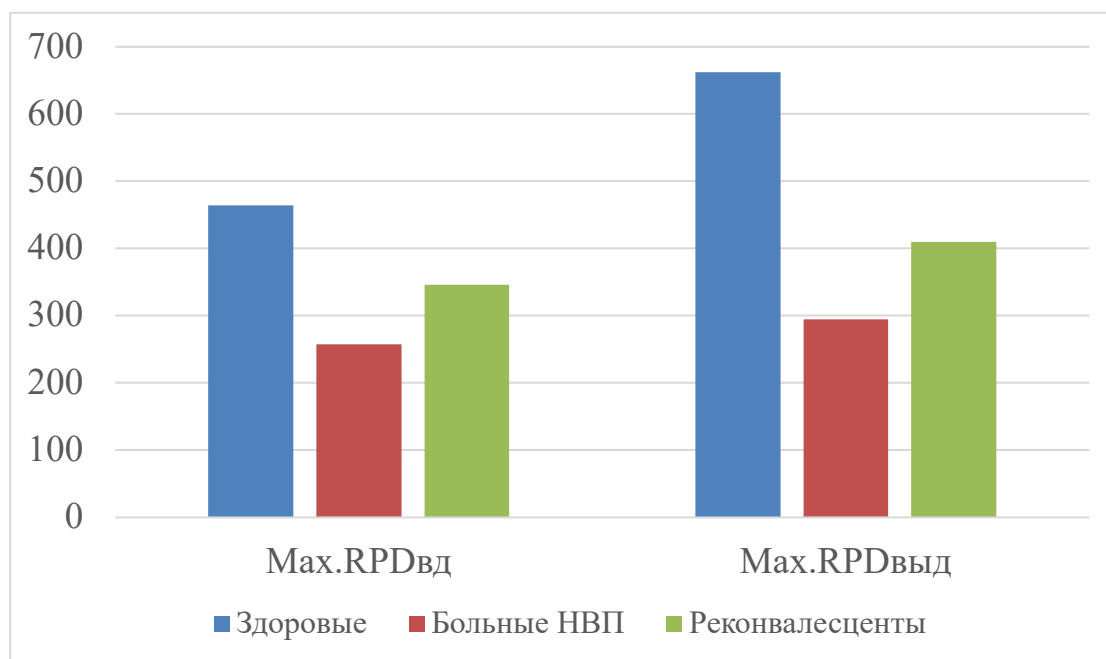


Рисунок 4 – Максимальная скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости у здоровых лиц и больных нетяжелой внебольничной пневмонией в динамике заболевания.

При сопоставлении результатов измерения силы дыхательных мышц и клиничко-рентгенологической картины у больных нетяжелой ВП выявлено, что минимальные значения показателей Max IP, SNIP, Max.RPDвд определяются при локализации воспалительных очагов в базальных сегментах нижних долей легких. Это может объясняться вовлечением в воспалительный процесс диафрагмальной плевры с последующим ограничением сократительной функции диафрагмы, что в этих случаях проявлялось снижением показателя SNIP. Необходимо отметить, что у больных ВП для измерения силовых

показателей дыхательных мышц использовали метод генерации максимального инспираторного и экспираторного давлений при «закрытых» дыхательных путях, что может вызывать у обследуемого кратковременную «плеврогенную» боль на фоне воспаления паренхимы легких. Описанный феномен был зарегистрирован у 23 (25 %) больных нетяжелой ВП в период разгара заболевания и может быть связан с гиперинфляцией легочной ткани во время выполнения дыхательных маневров, которая провоцирует контакт висцеральной и париетальной плевры. Эти наблюдения позволяют предположить, что снижение уровня индикаторов дыхательных мышц у больных нетяжелой ВП могут быть связаны не только с непосредственным влиянием на их морфофункциональный статус патогенетических факторов, индуцированных воспалительным процессом, но и болевым ограничением амплитуды мышечного сокращения, что расширяет представления о механизмах развития респираторно-мышечной дисфункции при альвеолярном воспалении. Кроме того, своевременная оценка и клиническая интерпретация этого признака может быть полезной для ранней верификации субклинических форм «сухих» плевритов и профилактики спаечных процессов в плевральной полости.

Сравнительный анализ силы дыхательных мышц у лиц контрольной группы с различными соматотипами позволил выявить их существенные отличия только среди гиперстеников и астеников, что свидетельствует о влиянии соматической конституции на показатели силы дыхательных мышц (таблица 6, рисунок 5).

У больных нетяжелой ВП наиболее заметное снижение показателей силы дыхательных мышц зафиксировано в группе лиц с астеническим соматотипом. Среди последних в разгар заболевания фиксировались минимальные значения показателей силы дыхательных мышц, из которых только и Max.RPD<sub>вд</sub> восстанавливались до референсного уровня перед выпиской из стационара.

У нормостеников в разгар заболевания все силовые индикаторы были существенно ниже здоровых лиц, а перед выпиской из стационара только показатели Max.RPD не соответствовали уровню контроля. У больных

гиперстеников в острый период ВП все силовые индикаторы были достоверно снижены, а Max IP соответствовал контролю. В период реконвалесценции не достигал референсного диапазона только показатель Max.RPDвыд.

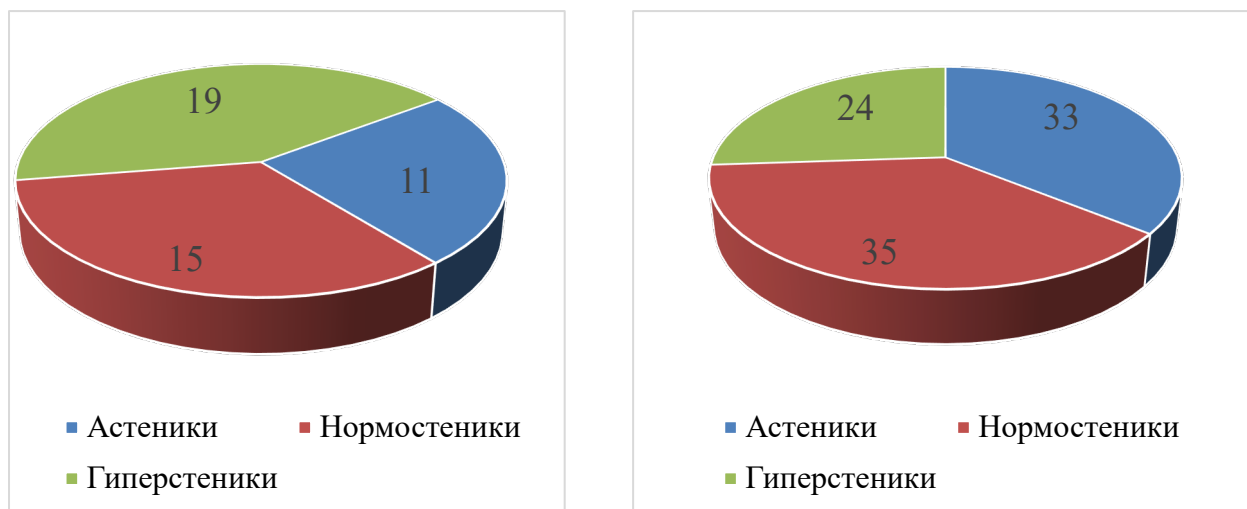


Рисунок 5 – Распределение здоровых лиц и больных нетяжелой внебольничной пневмонией в зависимости от типа соматической конституции.

Необходимо отметить, что у астеников и гиперстеников больных нетяжелой ВП среди анализируемых силовых показателей не обнаружено достоверных отличий. В ходе исследования было установлено, что у больных гиперстенического и астенического соматотипа в разгар нетяжелой ВП отличия силовых характеристик составили от 1,2 до 1,5 раз, а перед выпиской от 1,4 и 2 раз соответственно. В группе контроля выявлен аналогичный диапазон вариативности исследуемых параметров, что доказывает универсальную взаимосвязь функционального статуса дыхательных мышц и соматической конституции человека.

Таблица 6 – Показатели силы дыхательных мышц у здоровых и больных нетяжелой внебольничной пневмонией с различными типами соматической конституции ( $M \pm m$ )

| Группы обследованных   | Типы конституции | Показатели силы ДМ                      |                                       |  |   |   |
|------------------------|------------------|---|---------------------------------------|--|---|---|
|                        |                  | Max EP,<br>см вод. ст.                  | Max IP,<br>см вод. ст.                | SNIP,<br>см вод.ст.                    | Max.RPDвд,<br>см вод. ст./с                 | Max.RPDвыд,<br>см вод. ст./с                |
| Здоровые<br>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±8,4Δ                              | 112,4±6,1Δ                            | 106,8±5,5Δ                             | 698,1±47,3Δ                                 | 854,5±64,8Δ                                 |
| Больные<br>НВП<br>n=92 | A (n=33)         | $\frac{75,3 \pm 5,2^*}{84,3 \pm 4,7^*}$ | $\frac{67,4 \pm 2,6^*}{75,4 \pm 2,1}$ | $\frac{63,2 \pm 2,8^*}{72,3 \pm 3,7}$  | $\frac{217,2 \pm 18,1^*}{246,8 \pm 25,4^*}$ | $\frac{267 \pm 18,3^*}{354,2 \pm 21,6^*}$   |
|                        | H (n=35)         | $\frac{82,5 \pm 5,2^*}{110,4 \pm 6,8}$  | $\frac{70,2 \pm 3,5^*}{96,5 \pm 4,3}$ | $\frac{74,3 \pm 3,4^*}{83,8 \pm 4,3}$  | $\frac{248,9 \pm 15,7^*}{454 \pm 31,2}$     | $\frac{294,6 \pm 37,4^*}{432,8 \pm 43,7^*}$ |
|                        | Г (n=24)         | $\frac{102,6 \pm 7,6^*}{128,4 \pm 6,5}$ | $\frac{98,4 \pm 4,6^*}{103 \pm 3,7}$  | $\frac{75,2 \pm 2,7^*}{102,4 \pm 3,6}$ | $\frac{275 \pm 35,7^*}{585 \pm 28,6}$       | $\frac{352 \pm 13,29^*}{539 \pm 33,4^*}$    |

Примечание: А – астеники, Н – нормостеники, Г – гиперстеники. В числителе – показатели дыхательных мышц в разгар заболевания; в знаменателе – перед выпиской; \* – достоверность различий по отношению к соответствующему соматотипу здоровых лиц; Δ – достоверность различий между здоровыми астениками и гиперстениками.

В группе контроля у лиц с МСМ/ОМТ менее 35% и более 40% достоверные различия силы дыхательных мышц были выявлены по всем измеренным параметрам за исключением SNIP (таблица 7). Среди здоровых лиц с минимальным и максимальным объемом МСМ расхождения анализируемых показателей для Max EP, Max IP, Max.RPDвд и Max.RPDвыд составили 27%, 39%, 77% и 26%, соответственно.

Результаты исследования подтверждают, что у больных формируется дисфункция дыхательных мышц по инспираторно-экспираторному типу вне зависимости от их соматической конституции даже при нетяжелой ВП в разгар заболевания. Отмечено, что более низкие значения показателей силы дыхательных мышц имеют место у астеников, а наиболее полная степень восстановления сократительной способности дыхательных мышц регистрируется у обследуемых гиперстенического соматотипа (рисунок 6).

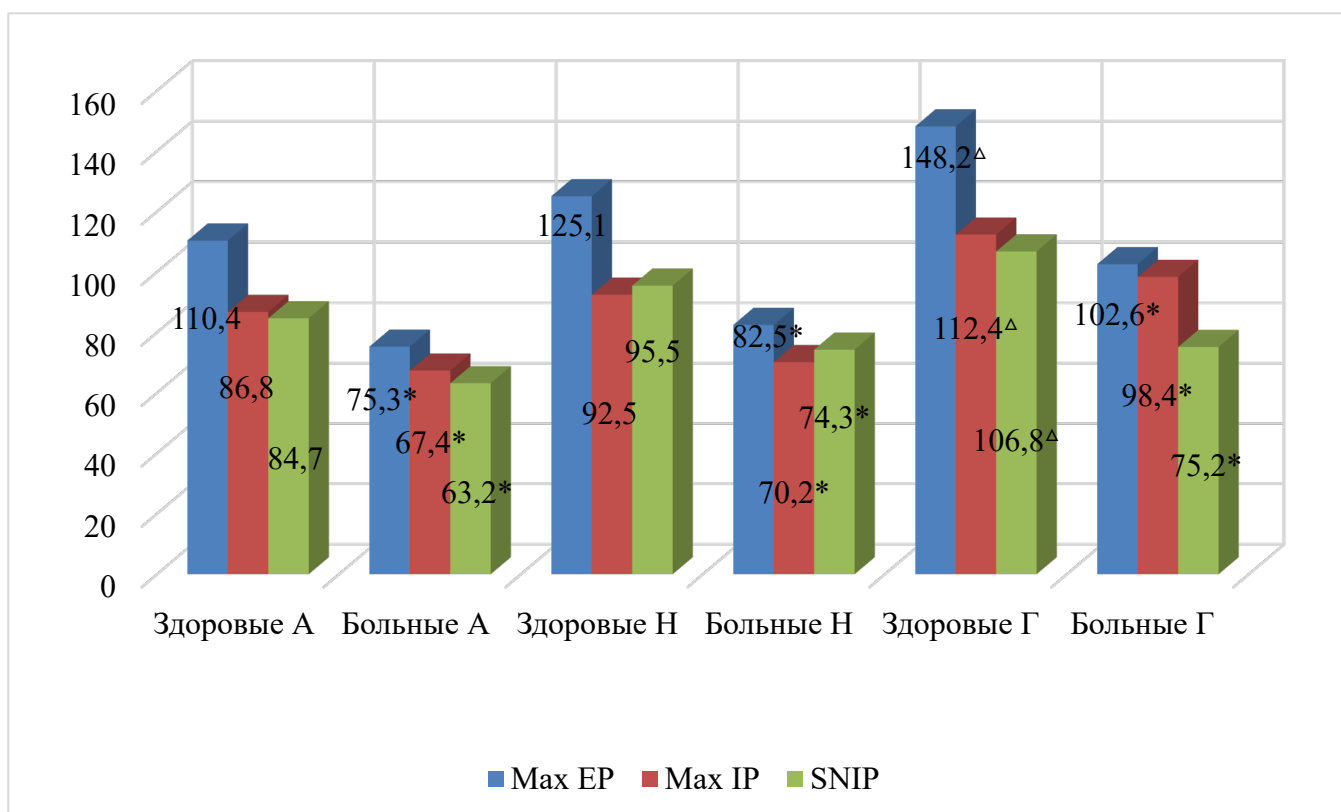


Рисунок 6 – Показатели силы дыхательных мышц у здоровых лиц и больных нетяжелой внебольничной пневмонией с различной соматической конституцией: А – астеники, Н – нормостеники, Г – гиперстеники. \* –

достоверность различий по отношению к соответствующему соматотипу здоровых лиц;  $\Delta$  – достоверность различий между здоровыми астениками и гиперстениками.

Анализ силы дыхательных мышц в аналогичных группах в разгар нетяжелой ВП выявил минимальный уровень всех показателей силы дыхательных мышц у больных с МСМ менее 35% от ОМТ (средний показатель МСМ- $23,2 \pm 1,25$  кг), а максимальный – среди больных с МСМ более 40% (МСМ- $33,8 \pm 1,56$  кг). В разгар нетяжелой ВП у больных различия показателей Max EP и Max IP в аналогичных группах сравнения были менее выраженным (14 % и 30 % соответственно), а уровень Max.RPDвд и Max.RPDвыд соответствовал степени различий у здоровых лиц (80% и 29% соответственно). При этом показатель SNIP у больных нетяжелой ВП также, как и у здоровых в группах сравнения достоверно не различался.

При этом показатель SNIP сокращался в 1,3 раза, что свидетельствует о незначительном ограничении сократительной функции диафрагмы. В группе больных с тяжелой ВП фиксировались и более низкие по отношению к контролю значения Max.RPDвыд (в 2,2 раза), что указывает на его высокую информативность в оценке сократительной функции экспираторных дыхательных мышц. В период реконвалесценции у больных ВП сохранялись признаки дисфункции дыхательных мышц, которые были более выраженными после перенесенной тяжелой ВП.

Так у лиц данной группы показатели Max EP и Max IP по отношению к здоровым были ниже в 1,6 и 1,25 раза соответственно. При нетяжелой ВП показатель сократительной функции диафрагмы (SNIP) соответствовал уровню контроля, в отличие от тяжелой ВП, который не достигал его.

У лиц молодого возраста с нетяжелой и тяжелой ВП сравнительный анализ показателей силы дыхательных мышц демонстрировал различия в уровне измеренных показателей в зависимости от тяжести течения заболевания. Было установлено, что силовые характеристики дыхательных мышц у больных

тяжелой ВП по сравнению с нетяжелой характеризовались более низкими значениями, что было наиболее заметно в период разгара заболевания (таблица 8, рисунок 8). В этот период у больных с нетяжелой ВП отклонение средних значений силовых характеристик дыхательных мышц от должных величин для Max EP, Max IP, SNIP фиксировались на уровне 83,8 %, 75,6 % и 78,5 %, а у больных тяжелой ВП – 68,3 %, 68,1 % и 71,3 %.

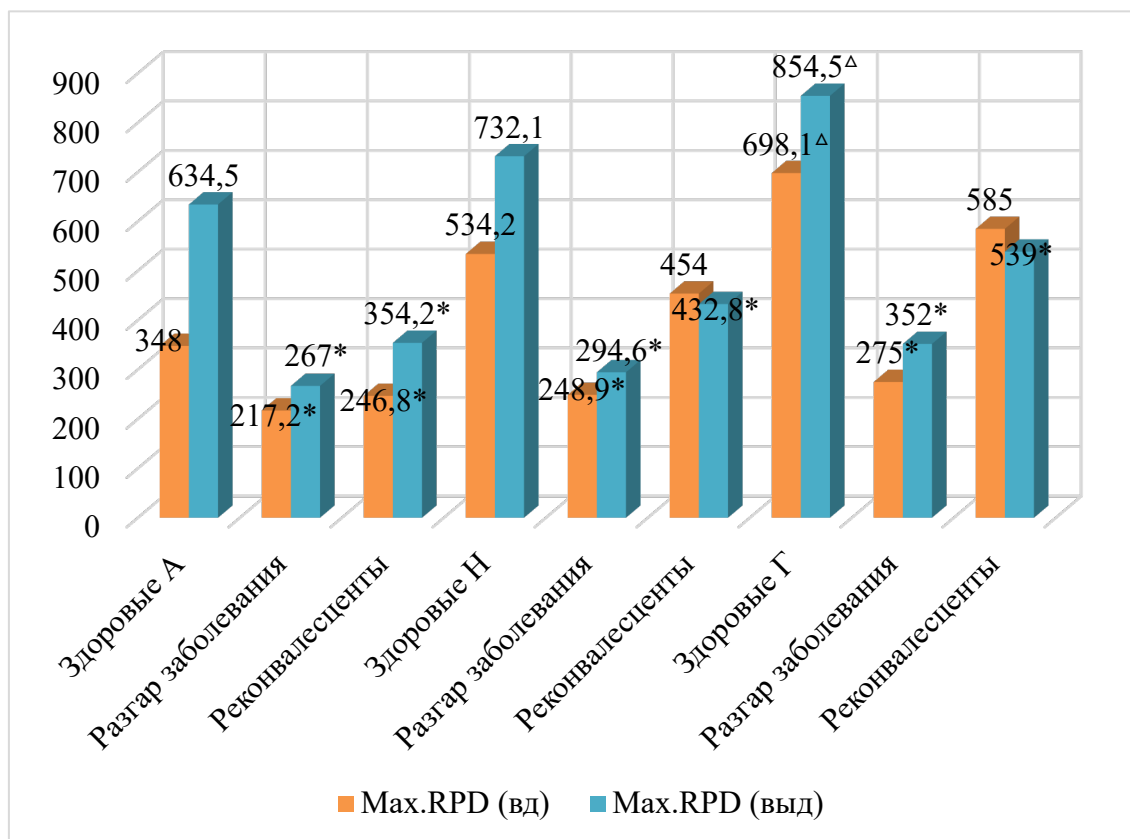


Рисунок 7 – Максимальная скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости у здоровых лиц и больных нетяжелой внебольничной пневмонией с различным типом соматической конституции в динамике заболевания: А – астеники, Н – нормостеники, Г – гиперстеники. \* – достоверность различий по отношению к соответствующему соматотипу здоровых лиц; Δ – достоверность различий между здоровыми астениками и гиперстениками.

Таблица 7 – Показатели силы дыхательных мышц у здоровых и больных нетяжелой внебольничной пневмонией с различной массой скелетной мускулатуры ( $M \pm m$ )

| Группы обследованных | MCM/OMT, %    | Показатели силы ДМ            |                               |                              |                                  |                                   |
|----------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                      |               | Max EP, см вод. ст            | Max IP, см вод. ст.           | SNIP, см вод. ст.            | Max.RPDвд, см вод. ст./с         | Max.RPDвыд, см вод. ст./с         |
| Здоровые (n=45)      | <35% (n=13)   | 108,3±4,7                     | 87,4±3,5                      | 90,3±4,6                     | 352,6±24,2                       | 594,8±47,3                        |
|                      | 35-40% (n=15) | 125,2±8,3                     | 94,2±7,1                      | 89,4±3,8                     | 412,4±38,6                       | 612,4±37,8                        |
|                      | >40% (n=17)   | 138,6±6,5 <sup>Δ</sup>        | 121,2±5,7 <sup>Δ</sup>        | 98,6±4,7                     | 624,3±28,4 <sup>Δ</sup>          | 748,7±46,5 <sup>Δ</sup>           |
| Больные НВП (n=92)   | <35% (n=30)   | <u>76,2±3,7*</u><br>88,4±4,2* | <u>65,3±2,7*</u><br>72,2±2,4* | <u>64,2±3,2*</u><br>84,4±4,3 | <u>215,2±14,3*</u><br>317,8±19,6 | <u>237,4±17,6*</u><br>412,7±20,7* |
|                      | 35-40% (n=37) | <u>80,4±5,3*</u><br>115,8±6,8 | <u>78,4±3,6*</u><br>92,6±5,4  | <u>71,3±5,2*</u><br>93,2±3,8 | <u>312,6±17,4*</u><br>384,5±21,2 | <u>317,4±15,6*</u><br>518,4±28,3  |
|                      | >40% (n=25)   | <u>87,3±5,7*</u><br>127±8,1   | <u>85,4±4,2*</u><br>117,2±6,4 | <u>73,5±4,1*</u><br>94,8±3,7 | <u>387,4±24,5*</u><br>527,5±33,4 | <u>305,5±18,7*</u><br>734,3±27,8  |

Примечание: в числителе: показатели силы дыхательных мышц у больных НВП в разгар заболевания, в знаменателе – перед выпиской; \*– обозначена достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым лицам с аналогичным отношением MCM/OM; Δ – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между здоровыми по отношению к группе с MCM/OMT < 35 %.



В отличие от больных с нетяжелой ВП, у которых респираторно-мышечная дисфункция характеризовалась относительно равномерным и незначительным снижением силы экспираторных и инспираторных дыхательных мышц, у больных с тяжелой формой заболевания более выраженным было ограничение силы экспираторных мышц. Это проявлялось снижением абсолютных значений  $\text{Max EP}$  в 2 раза по отношению к группе контроля, а  $\text{Max IP}$  – 1,4 раза.

После перенесенной тяжелой ВП сохранялись также более низкие значения  $\text{Max.RPD}_{\text{вд}}$  и  $\text{Max.RPD}_{\text{выд}}$  (1,4 и 1,7 раза ниже контроля), что указывала на сохраняющиеся ограничения функциональной активности дыхательных мышц.

Таблица 8 – Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести ( $M \pm m$ )

| Показатели силы ДМ                               | Здоровые<br>n=45 | Больные НВП<br>n=92 | Больные ТВП<br>n=34    | Реконвалесценты<br>n=126                          |
|--|------------------|---------------------|------------------------|---|
| $\text{Max EP}$ ,<br>см вод. ст                  | 133,7±4,8        | 78,6±5,1*           | 65,7±3,7*              | $\frac{104,3 \pm 4,2^*}{84,5 \pm 3,3^{*\Delta}}$  |
| $\text{Max IP}$ ,<br>см вод. ст.                 | 94,8±3,9         | 84,5±4,3            | 67,4±4,1 <sup>*Δ</sup> | $\frac{88,4 \pm 6,2}{75,7 \pm 3,7^*}$             |
| SNIP,<br>см вод. ст.                             | 95,62±3,8        | 78,61±4,2           | 73,21±3,3*             | $\frac{85,31 \pm 5,2}{77,41 \pm 2,8^*}$           |
| $\text{Max.RPD}_{\text{вд}}$ ,<br>см вод. ст./с  | 464,6±34,1       | 377,5±36,2          | 272,4±11,2*            | $\frac{392,8 \pm 18,6}{314 \pm 14,2^*}$           |
| $\text{Max.RPD}_{\text{выд}}$ ,<br>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.

Таким образом, в процессе исследования установлено, что у больных ВП определяется снижение сократительной функции как инспираторных, так и

экспираторных дыхательных мышц, выраженность которого зависела от тяжести течения заболевания и антропометрического «портрета» обследованных.

Для оценки функционального статуса дыхательных мышц у реконвалесцентов использовали тесты с добавочной экспираторной и инспираторной нагрузкой с последующим расчетом ИУ (таблица 9).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что в группе здоровых лиц умеренные резистивные нагрузки не приводят к утомлению дыхательных мышц, а ИУ не зависит от МСМ.

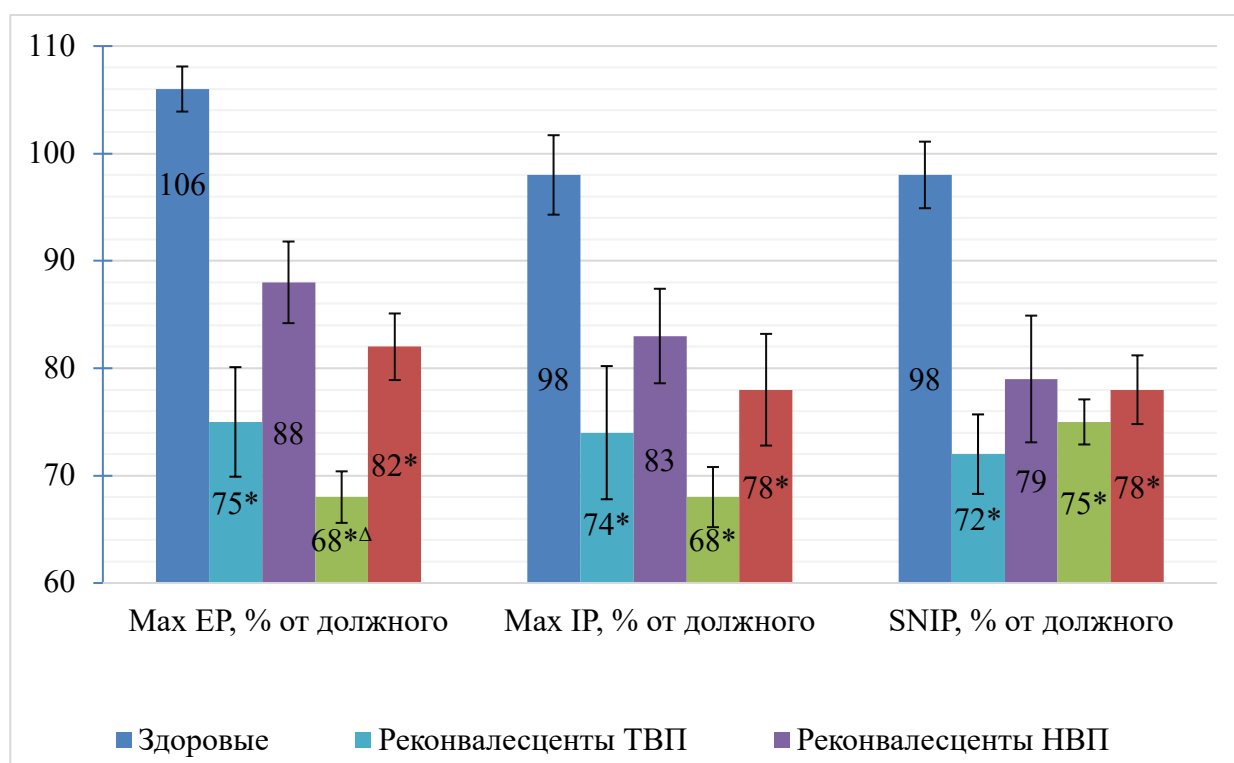


Рисунок 8 - Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести, % от должного: \* – обозначена достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым лицам; Δ – достоверность различий между больными нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией.

При этом установлено, что ИУ инспираторных дыхательных мышц и диафрагмы был достоверно ниже по сравнению с ИУ экспираторных дыхательных мышц, что свидетельствует об их более высокой толерантности к

резистивным нагрузкам. В группе реконвалесцентов ВП с МСМ <35 % от ОМТ установлен максимальный уровень ИУ, что демонстрирует существенное снижение толерантности дыхательных мышц к респираторным нагрузкам у этой категории обследованных. В тоже время, по мере увеличения МСМ у реконвалесцентов отмечено снижение ИУ, что подтверждает увеличение толерантности дыхательных мышц к резистивным нагрузкам. Сопоставление результатов исследования силы инспираторных, экспираторных дыхательных мышц у лиц с МСМ <35 % от ОМТ контрольной группы и реконвалесцентов ВП выявил рост значений ИУ в 8,5, 12, и 7 раз соответственно, а в группах с МСМ > 40 % в 4, 9 и 3 раза. Отмечено, что уровень ИУ дыхательных мышц не зависел от тяжести клинического течения и этиологии перенесенного заболевания.

Таблица 9 – Индекс утомления дыхательных мышц у здоровых лиц и реконвалесцентов внебольничной пневмонии в зависимости от уровня МСМ/ОМТ, % (M±m)

| Группы обследованных    | МСМ/ОМС, %    | Показатели, %       |                        |                        |
|-------------------------|---------------|---------------------|------------------------|------------------------|
|                         |               | ИУ экспираторных ДМ | ИУ инспираторных ДМ    | ИУ диафрагмы           |
| Здоровые (n=45)         | <35% (n=13)   | 1,4±0,05            | 0,9±0,04 <sup>Δ</sup>  | 0,8±0,06 <sup>Δ</sup>  |
|                         | 35-40% (n=15) | 1,3±0,08            | 0,82±0,05 <sup>Δ</sup> | 0,87±0,03 <sup>Δ</sup> |
|                         | >40% (n=17)   | 1,2±0,13            | 0,85±0,06 <sup>Δ</sup> | 0,76±0,04 <sup>Δ</sup> |
| Реконвалесценты (n=126) | <35% (n=37)   | 12,1±0,1            | 11,3±0,78              | 7,2±0,75               |
|                         | 35-40% (n=54) | 8,2±0,74*           | 8,8±0,63               | 7,8±0,68               |
|                         | >40% (n=35)   | 6±0,37*             | 4,6±0,29*              | 3,2±0,18*              |

Примечание: Δ – обозначена достоверность различий ИУ инспираторных дыхательных мышц и диафрагмы по отношению к ИУ экспираторных

дыхательных мышц ( $p < 0,05$ ) у здоровых лиц; \* – обозначена достоверность различий ИУ дыхательных мышц у реконвалесцентов по отношению к аналогичным показателям в группе МСМ/ОМТ  $< 35\%$  ( $p < 0,05$ ).

В разгар заболевания у больных ВП выявлено снижение вентиляционной функции легких. Зарегистрировано снижение некоторых скоростных показателей, которые характеризуют проходимость дыхательных путей у 32 (39,6 %) больных нетяжелой ВП. Среди данной группы больных пиковая объемная скорость выдоха (ПОСвыд) составляла  $68,7 \pm 3,1$  % от ДВ, а средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75 % форсированной жизненной емкости легких (СОС25-75 –  $74,2 \pm 2,3$  % от должной. Остальные скоростные и объемные параметры вентиляционной функции оставались в пределах нормы. Корреляционный анализ демонстрирует наличие прямых взаимосвязей средней интенсивности между Max EP и Max.RPDвыд – 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,  $p_1=0,034$ ,  $p_2=0,018$ ,  $p_3=0,017$ ,  $p_4=0,0021$ ). Кроме того, установлены тесные корреляции между показателями Max IP, SNIP, Max.RPDвд и МСМ ( $r_1=0,76$ ;  $p_1=0,0015$ ;  $r_2=0,68$ ;  $p_2=0,031$ ;  $r_3=0,71$ ,  $p_3=0,012$ ). В то же время не было установлено взаимосвязей индикаторов силы дыхательных мышц с индексом Кребса, ОМТ и ИМТ.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют патофизиологическое значение дисфункции дыхательных мышц в нарушении бронхиальной проходимости при ВП. Установлено, что выраженность дисфункции дыхательных мышц зависит не только от тяжести течения ВП, но и от типа соматической конституции и массы скелетной мускулатуры.

### 3.2. Оценка силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией с различной тяжестью эндогенной интоксикации

В исследовании проведена кластеризация индикаторов эндогенной интоксикации у больных ВП с учетом 7 критериальных факторов, медианы которых превышали их нормативные и контрольные значения, что позволило выделить среди обследованных 3 кластера (таблица 10).

При этом индекс Дэвиса-Болдина, характеризующий точность кластеризации, был равен 0,84, что свидетельствует о приемлемости ее результатов. Результаты исследования показали, что в первом кластере фиксировался неравномерный рост отдельных показателей эндогенной интоксикации, среди которых максимальных значений достигал ГПИ (в 3,2 раза выше контрольных значений). Среди остальных индикаторов эндогенной интоксикации по отношению к группе контроля отмечен умеренный рост, который составлял от 14 % до 25 %. При этом уровень индекс Кребса соответствовал уровню здоровых лиц ( $p > 0,05$ ).

Таблица 10 – Значения индикаторов эндогенной интоксикации в отдельных кластерах (МЕ, 95% ДИ)

| Показатели      | Контроль<br>n=45    | Кластер 1<br>n=62    | Кластер 2<br>n=39   | Кластер 3<br>n=25   | р  |
|-----------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--|
| ЛИИ,<br>усл. ед | 1,3<br>[1,1; 1,4]   | 1,6<br>[1,5; 2]      | 2,8<br>[2,6; 3]     | 8,4<br>[8; 8,6]     | $p_{01} < 0,05$<br>$p_{02}, p_{03} < 0,001$<br>$p_{12} < 0,05$<br>$p_{13} < 0,001$<br>$p_{23} < 0,001$ |
| ЯИИ,<br>усл. ед | 0,08<br>[0,05; 0,1] | 0,11<br>[0,09; 0,12] | 0,3<br>[0,25; 0,34] | 0,7<br>[0,68; 0,73] | $p_{01} < 0,05$<br>$p_{02}, p_{03} < 0,001$<br>$p_{12} < 0,05$<br>$p_{13} < 0,001$<br>$p_{23} < 0,001$ |
| ГПИ,<br>усл. ед | 0,74<br>[0,4; 0,8]  | 2,4<br>[2,1; 2,5]    | 3,8<br>[3,5; 4]     | 5,2<br>[4,8; 5,3]   | $p_{01} < 0,001$<br>$p_{02}, p_{03}, p_{13},$<br>$p_{23} < 0,001;$<br>$p_{12} < 0,001;$                |

|                                 |                    |                    |                    |                     |   |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---|
| Индекс Кребса, усл. ед          | 1,8<br>[1,6; 1,9]  | 1,9<br>[1,7; 2]    | 2,4<br>[2,1; 2,7]  | 4,3<br>[4; 4,5]     | $p_{01}<0,05$<br>$p_{02}<0,05$<br>$p_{03}, p_{13}<0,001$<br>$p_{12}<0,01$<br>$p_{23}<0,001$ |
| Молекулы средней массы, усл. ед | 0,3<br>[0,28;0,30] | 0,37<br>[0,35;0,4] | 0,5<br>[0,48;0,54] | 0,74<br>[0,72;0,76] | $p_{01}<0,05$<br>$p_{02}, p_{03}, p_{13},$<br>$p_{23}<0,001$<br>$p_{12}<0,001;$             |

Примечание:  $p_0$  – достоверность различий по отношению к контролю,  $p_{01}$  - достоверность различий между контролем и кластером 1,  $p_{02}$  - достоверность различий между контролем и кластером 2,  $p_{03}$  - достоверность различий между контролем и кластером 3,  $p_{12}$  - достоверность различий между кластерами 1 и 2,  $p_{13}$  - достоверность различий между кластерами 1 и 3,  $p_{23}$  - достоверность различий между кластерами 2 и 3.

У больных второго кластера все показатели эндогенной интоксикации имели достоверные отличия от здоровых лиц и больных первого кластера. По сравнению с больными других групп индикаторы эндогенной интоксикации у обследованных третьего кластера отличались наиболее высокими показателями. Так, увеличение гематологических индексов эндогенной интоксикации по отношению к контролю среди этой когорты больных составило от 1,36 до 5 раз, а уровень молекул средней массы возрастал в 1,7 раза.

Результаты исследования показали, что использование методов кластеризации позволяет стратифицировать больных ВП по степени тяжести эндогенной интоксикации. При этом диапазон размаха указанных показателей позволяет отнести больных первого кластера к ВП с эндогенной интоксикацией легкой степени, второй – с эндогенной интоксикацией умеренной степени, а третий – с тяжелой.

Сопоставление полученных результатов с клинико-рентгенологической картиной ВП показало, что в первый кластер вошли только пациенты с нетяжелой ВП, во второй – 30 больных с нетяжелой и 9 – с тяжелой ВП, а в

третий – 25 (73,5 %) больных с тяжелой. Полученные данные свидетельствуют о том, что эндогенная интоксикация легкой степени наблюдается только среди больных с нетяжелой ВП, умеренная степень регистрируется среди трети больных как нетяжелой (32 %), так и с тяжелой ВП (27 %). В третьем кластере у всех обследованных максимальный уровень индикаторов эндогенной интоксикации соответствовал клиническим проявлениям тяжелой ВП, что свидетельствовало о высокой интенсивности противовоспалительного ответа на патогенную нагрузку в этой группе обследованных.

Анализ полученных данных демонстрировал неравнозначное снижение показателей силы экспираторных и инспираторных дыхательных мышц у больных ВП различных кластеров в динамике заболевания (таблица 11, рисунок 9).

Так, среди больных ВП первого кластера наиболее выраженной была дисфункция экспираторных дыхательных мышц: Max EP по отношению к контролю снижалось на 55 %, Max.RPDвыд – на 39 %. При этом ограничении силы инспираторных дыхательных мышц было менее выраженным: Max IP сокращалось на 17 %, SNIP И – на 7 %, Max.RPDвд – на 29 %.

При нарастании клинико-лабораторных проявлений эндогенной интоксикации увеличивалась степень отклонения силы дыхательных мышц больных ВП от показателей контрольной группы, которая достигала максимальных значений среди обследуемых третьего кластера. В этой когорте больных уровень силовых индикаторов Max EP и Max.RPDвыд по отношению к контролю снижался в 2 раза, SNIP – в 1,5, а Max IP – в 1,75 раз, что указывало на формирование выраженной экспираторно-инспираторной дисфункции дыхательных мышц.

Таблица 11 – Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации в динамике заболевания (ME<sub>1</sub> 95 % ДИ)

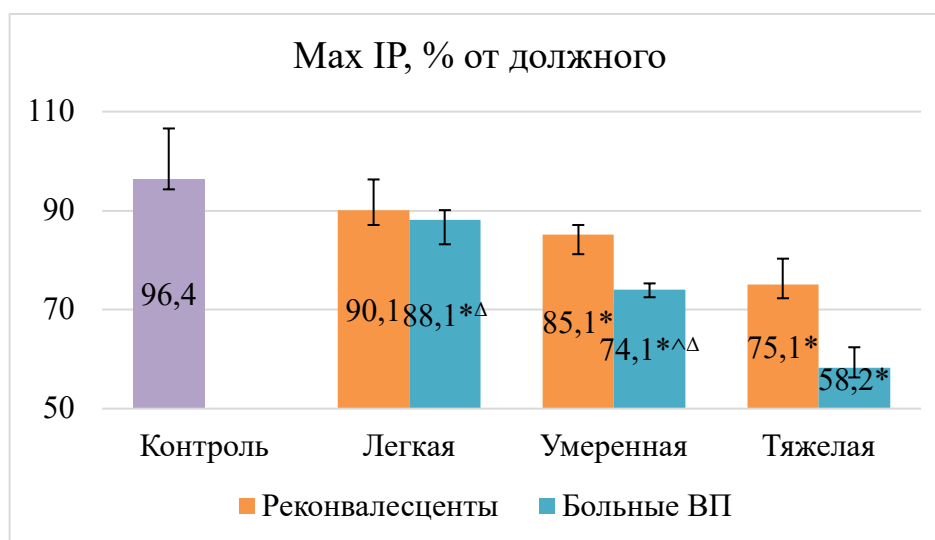
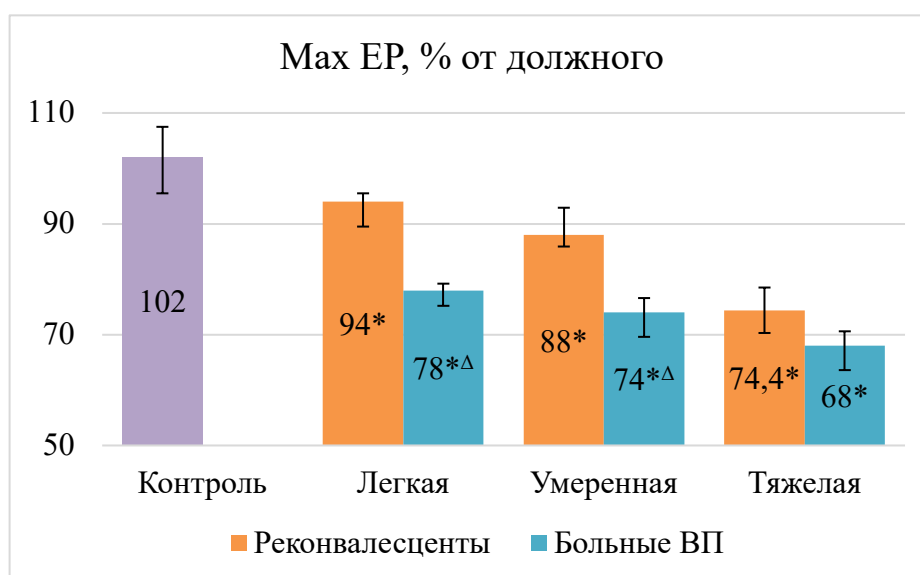
| Показатели силы ДМ   |                   | Мах EP,<br>смвод. ст.   | Мах IP,<br>см вод. ст.   | SNIP,<br>смвод. ст.  | Мах.RPDвд,<br>см вод. ст./с  | Мах.RPDвыд,<br>см вод. ст./с   |
|--|-------------------|---|--|--|--|--|
| Контроль<br>n=45   |                   | 133,1<br>[128,1;140,2]  | 96,1<br>[92,2;97,6]  | 94,4<br>[90,2;96,1]  | 462,1<br>[440,1;476,3]   | 664,2<br>[650,1;670,3]   |
| С<br>т<br>е<br>п<br>е<br>н<br>ь<br>т<br>я<br>ж<br>е<br>с<br>т<br>и<br><br>Э<br>И | Легкая<br>n=62    | <u>102,2 [98,1;106,2]*</u><br>86,1 [82,2;88,3]  | <u>92,2 [88,2;94,3]</u><br>82,2 [74,1;82,2]  | <u>92,3 [89,2;94,2]</u><br>88,1 [84,2;90,4]  | <u>459,1 [450,2; 470,1]</u><br>358,2 [346,2;360,3]   | <u>510,2 [500,3;515,1]*</u><br>496,1 [420,4;500,1]   |
|  | Умеренная<br>n=39 | <u>98,1 [96,2;100,1]*</u><br>78,1 [70,3;82,1]   | <u>78,2 [76,1;80,1]*</u><br>76,1 [72,2;78,3]   | <u>90,1 [82,1;94,5]*</u><br>70,2 [67,2;72,3]   | <u>346,3 [339,2;350,3]*</u><br>238,2 [231,1;242,2]   | <u>363,2 [358,2;370,1]*</u><br>254,1 [248,2;257,1]   |
|  | Тяжелая<br>n=25   | <u>76,2 [73,3;78,1]*</u><br>64,1 [61,4;67,3]  | <u>68,1 [64,2;70,2]*</u><br>55,1 [61,2;69,6]   | <u>73,1 [71,2;75,3]*</u><br>62,2 [57,3;65,4]   | <u>320,3 [311,2;325,1]*</u><br>212,2 [208,3;219,4]   | <u>315,4 [308,2;319,2]*</u><br>228,3 [217,2;232,3]   |
|  | Р                 | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,001; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> , p <sub>12</sub> ,<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; |

Примечание. В числителе – показатели у реконвалесцентов, в знаменателе – у больных в разгар ВП. \* – обозначены данные, имеющие достоверные различия между контролем и реконвалесцентами. p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> - достоверность различий между кластерами 2 и 3.



Показатели силы дыхательных мышц среди больных ВП с умеренной степенью тяжести эндогенной интоксикации занимали промежуточное положение по отношению к больным первого и третьего кластера.

Сопоставление результатов измерения силовых индикаторов среди больных нетяжелой и тяжелой ВП, вошедших во второй кластер, показало, что они существенно не отличались между собой, несмотря на различные объемы воспаления альвеолярной ткани. Полученные данные косвенно указывают на то, что механизмы развития дисфункции дыхательных мышц в определенной мере ассоциированы с внелегочными причинами, прежде всего эндогенной интоксикацией.



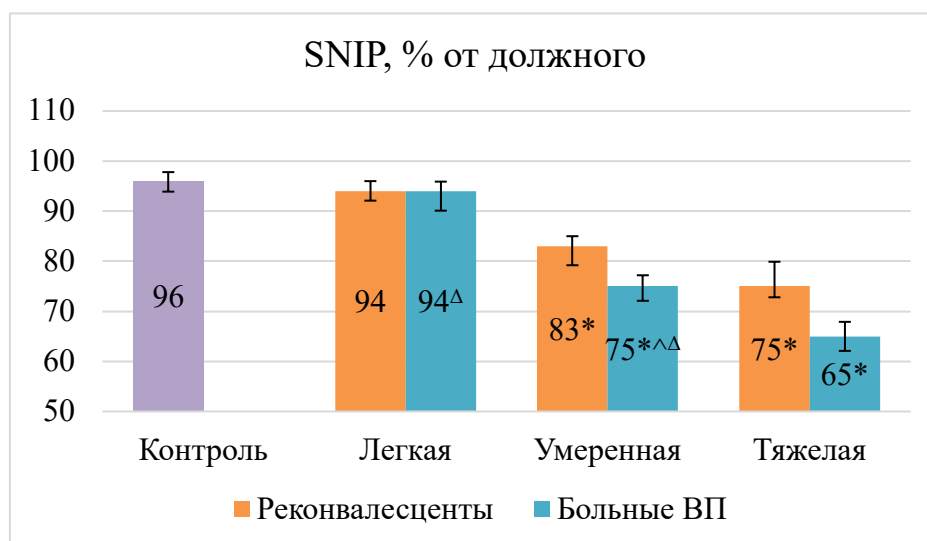


Рисунок 11 - Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации в динамике заболевания: \* – обозначены данные, имеющие достоверные различия по сравнению с контролем; ^ - по отношению к больным легкой степени; Δ – по отношению к больным тяжелой степени.

Сравнительный анализ силы дыхательных мышц у больных тяжелой ВП во втором и третьем кластере демонстрировал их минимальный уровень при эндогенной интоксикации, что подтверждало правомочность этой гипотезы. Сопоставление соотношений абсолютных значений Max EP, Max IP и SNIP с их ДВ показало, что в первом кластере они составляли 78 %, 85 % и 94 %, соответственно, а в третьем оставался в диапазоне 58-68 %. Результаты исследования демонстрировали наиболее значимое ограничение силы инспираторных дыхательных мышц при нарастании объемов воспаления легочной ткани и степени тяжести эндогенной интоксикации.

Результаты корреляционного анализа указали на наличие отрицательных взаимосвязей различной интенсивности между индикаторами силы дыхательных мышц и эндогенной интоксикации. Так, Max EP и Max.RPD<sub>вд</sub> имели отрицательные корреляции средней силы с ЛИИ и ГПИ ( $r_1 = 0,52$ ;  $p_1 = 0,034$ ;  $r_2 = -0,61$ ;  $p_2 = 0,012$ ;  $r_3 = -0,56$ ;  $p_3 = 0,024$ ;  $r_4 = -0,68$ ;  $p_4 = 0,0012$ ). Тесные отрицательные взаимосвязи зафиксированы между Max.RPD<sub>вд</sub>, MIP и молекулы средней массы

( $r_1 = 0,78$ ;  $p_1 = 0,0014$ ;  $r_2 = -0,76$ ;  $p_2 = 0,0035$ ). Полученные данные подтверждали зависимость силы дыхательных мышц от выраженности эндогенной интоксикации. При этом важно отметить, что в нашем исследовании не была установлена взаимосвязь этиологии ВП с выраженностью эндогенной интоксикации и дисфункцией дыхательных мышц.

У реконвалесцентов первого кластера отмечена тенденция к восстановлению показателей силы дыхательных мышц до уровня группы контроля. При этом уровню здоровых лиц достигали только индикаторы инспираторных мышц (Max IP, SNIP и Max.RPDвд), а Max EP и Max.RPDвыд были достоверно ниже относительно контроля, что подтверждает признаки сохраняющейся дисфункции дыхательных мышц экспираторного типа. Среди реконвалесцентов второго кластера уровню здоровых лиц соответствовал только показатель SNIP, а остальные индикаторы силы дыхательных мышц достоверно уступали им, что свидетельствовало о восстановлении функционального статуса только диафрагмы и сохраняющейся дисфункции вспомогательных инспираторных и экспираторных дыхательных мышц. У реконвалесцентов третьего кластера медианы всех силовых индикаторов дыхательных мышц были минимальными по сравнению с другими кластерами и здоровыми лицами.

Таким образом, выявлено, что развитие дисфункции дыхательных мышц при ВП ассоциируется с влиянием факторов эндогенной интоксикации. Полученные результаты могут быть использованы в программах персонифицированной реабилитации.

## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РОЛИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ**

В ранее проведенных исследованиях было показано, что при ВП одним из ведущих патогенетических факторов является недостаточность компенсаторного потенциала антиоксидантной защиты в ответ на воспалительный процесс [37]. Известно, что активные формы кислорода, такие как супероксидный анион, высвобождаемый фагоцитами, рекрутируются в очаг инфламации и становятся одной из основных причин повреждения тканей. Клетки легких, в частности альвеолоциты 2-го типа, наиболее чувствительны к воздействию окислителей. В тоже время, при ВП легочная паренхима реализует продукцию медиаторов воспаления и цитокинов/хемокинов, таких, как и TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 в ответ на оксидативный и нитрозативный стресс. Синтез цитокинов/хемокинов индуцирует выход нейтрофилов в очаг воспаления и активирует факторы транскрипции NF- $\kappa$ B и активированный протеин-1, тем самым реализуя воспалительный ответ и повреждение тканей, что усугубляет дисбаланс оксидантно-антиоксидантной системы [64]. Оксидативный стресс является важнейшим компонентом эндогенной интоксикации, который характеризуется как облигатный признак ВП, оказывающий существенное влияние на клиническое течение заболевания за счет реализации системного воспалительного ответа. Вместе с тем, его патофизиологическое значение в развитии дисфункции дыхательных мышц до конца не установлено.

### **4.1 Оценка взаимосвязей индикаторов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии**

С учетом критериальных факторов проведена кластеризация показателей ОАС и силы дыхательных мышц и выделены 3 группы больных ВП с характерными комбинациями изучаемых параметров. Индекс Дэвиса-Болдина был равен 0,88, что свидетельствовало о приемлемости результатов кластеризации. В первый кластер вошли 59 (64 %) больных с нетяжелой ВП, у которых был выявлен минимально выраженный дисбаланс индикаторов, характеризующих функциональный статус оксидантно-антиоксидантной системы. Так, у обследованных первого кластера зарегистрировано незначительное снижение уровня ГЛ и умеренный рост концентрации ферментов редокс-системы (ГЛ-ГПО и ГР) при нормальных показателях СОД и каталазы (таблица 12). Анализ показателей ОАС больных первого кластера указывает на адекватный ответ первой и второй линии антиоксидантной защиты, которая обеспечивает нейтрализацию активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, что подтверждалось нормальным уровнем МДА в эритроцитах. В этой когорте больных абсолютные значения показателей силы экспираторных дыхательных мышц были значительно ниже, чем в группе контроля (Max EP – на 54,6 %), а степень снижения инспираторных мышц была менее выраженной (Max IP– на 17 %, SNIP– на 7 %) (таблица 13, рисунок 10). Соотношение фактически измеренных показателей силы дыхательных мышц с ДВ для Max EP составило 78 %, а для Max IP и SNIP – 88 %, что свидетельствует о преимущественно экспираторном варианте дисфункции дыхательных мышц.

Во второй кластер вошли 42 больных ВП, из которых у 9 (23 %) была диагностирована тяжелая, а у 33 (77 %) – нетяжелая ВП. Для этой когорты больных была характерна дискоординация окислительно-восстановительных реакций, которая проявлялась увеличением содержания МДА в эритроцитах на 20% и снижение уровня АОА на 14 %. При этом достоверное снижение соотношения показателей МДА/АОА подтверждало наличие дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе и нарушение ее равновесия. Анализ показателей антиоксидантной системы в цельной крови свидетельствовал об ограничении активности ее ферментативного звена за счет снижения уровней

восстановленного ГТ на 20 % и каталазы – на 31 %. В то же время, рост уровня ГР на 16 % и СОД на 21 % по отношению к группе здоровых лиц не обеспечивал адекватного ответа ферментативных систем на интенсификацию прооксидантных реакций. Результаты измерения силы дыхательных мышц у лиц второго кластера показали отсутствие существенных различий между значениями Max EP в этой когорте больных по сравнению с первым кластером, а значения Max IP и SNIP были достоверно ниже их, что свидетельствовало о нарастающем ограничении инспираторной функции дыхательных мышц. Анализ этих данных указывает на то, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов в ответ на воспаление альвеолярной ткани инициирует вовлечение в патологический контур дополнительных групп дыхательных мышц различной функциональной принадлежности.

Отмечено, что среди больных тяжелой и нетяжелой ВП во втором кластере, несмотря на различную распространенность альвеолярного воспаления, не обнаружено существенных отличий между показателями силы дыхательных мышц, что косвенно указывает на патофизиологическое значение прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса в процессах формирования дисфункции дыхательных мышц. У лиц второго кластера фактически измеренные показатели Max EP, Max IP и SNIP варьировали в диапазоне 74-75 % от ДВ, а относительно равномерное снижение индикаторов силы инспираторных и экспираторных дыхательных мышц свидетельствовали о развитии дисфункции смешанного типа.

В третий кластер вошли 24 (79 %) больных с тяжелой ВП, у которых выявлен наиболее значительный дисбаланс систем ОАС, на что указывали рост концентрации МДА на 29 % и снижение АОА и каталазы на 18 % и 59 %, соответственно. Снижение в крови уровня восстановленного ГТ на 48 %, а также резкое снижение ГПО в 1,7 раза по сравнению с контролем свидетельствует об угнетении редокс-системы ГТ. В тоже время, рост концентраций ГР на 11 % и СОД на 45 % не был достаточным для компенсации оксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Таблица 12 – Показатели оксидантно-антиоксидантной систем у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах (МЕ, 95% ДИ)

| Показатель        | АОА, %  | ГЛ, моль/1гНб  | ГПО, мкмоль/ГЛ/1мгНб/час  | ГР, мкмоль НАДФ•Н/1 Нб/мин  | Каталаза, %   | СОД, %  | МДА, мкмоль/1гНб  | МДА/АОА, у.е.  |
|-------------------|---|--|---|---|---|---|---|--|
| Контроль<br>n=45  | 70,32<br>[68,1;71,9]  | 6,72<br>[6,39;7,11]  | 128,1<br>[127,2;133,3]  | 154,32<br>[151,21; 156,09]  | 80,08<br>[74,95; 83,9]  | 53,9<br>[51,1; 57,9]  | 7,12<br>[6,88;7,21]   | 0,145<br>[0,14;0,161]  |
| 1 кластер<br>n=59 | 68,61<br>[66,23;70]   | 5,82<br>[5,62;6,2]   | 149,2<br>[142,2;155,1]  | 164,19<br>[158,17; 169,13]  | 77,12<br>[72,9; 80,97]  | 57,32<br>[56,17;58,8]   | 7,28<br>[7,09;7,59]   | 0,131<br>[0,111;0,151]   |
| 2 кластер<br>n=42 | 61,50<br>[60,05;63,1]   | 5,63<br>[5,19;6,23]  | 134,3<br>[126,1;140,2]  | 179,19<br>[171,9; 186,3]  | 61,21<br>[59,14; 62,9]  | 65,3<br>[62,8;67,1]   | 8,37<br>[8,07;8,47]   | 0,1<br>[0,09;0,12]   |
| 3 кластер<br>n=26 | 59,38<br>[57,4; 61,75]  | 4,53<br>[4,18; 4,78]   | 74,2<br>[71,3;76,1]   | 171,29<br>[159,8;180,8]   | 51,17<br>[48,57; 54,1]  | 78,28<br>[76,9;79,9]  | 8,9<br>[8,87;9,17]  | 0,16<br>[0,15; 0,17]   |
| p                 | p <sub>01</sub> <0,5;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> ,p <sub>13</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,01;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,001; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,001;<br>p <sub>03</sub> <0,01;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>13</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,001;<br>p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,01;<br>p <sub>03</sub> <0,05;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,01; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> <0,01;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,01; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> <0,05;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,01; |

Примечание: p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> - достоверность различий между кластерами 2 и 3.

Результаты анализа функционального статуса дыхательных мышц у больных 3 кластера свидетельствуют о том, что при усугублении дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе степень отклонения их силовых индикаторов от уровня группы контроля нарастает и достигает максимума в данной когорте больных. Среди обследованных этого кластера показатели силы экспираторных дыхательных мышц (Max EP и Max.RPDвыд) по отношению к здоровым лицам были ниже в 2 раза, а SNIP и Max IP в 1,5 и 1,75 раза соответственно, что свидетельствовало о выраженной дисфункции дыхательных мышц смешанного типа.

По результатам сопоставления фактических измеренных значений силы дыхательных мышц с их ДВ выявлено, что они находились в диапазоне от 58 % до 68 %. Результаты этого этапа исследования подтверждали наши данные о том, что при нарастании тяжести ВП в процесс дисфункции вовлекаются инспираторные дыхательные мышцы со значительным снижением сократительного потенциала диафрагмы.

Анализ корреляционных отношений изучаемых показателей у больных ВП в разгар заболевания позволил установить разнонаправленные взаимосвязи различной интенсивности между индикаторами силы дыхательных мышц и рядом параметров оксидантно-антиоксидантной системы. Так, были зафиксированы отрицательные корреляции средней силы МДА с MEP, Max.RPDвыд, SNIP и Max IP ( $r_1 = -0,56$ ;  $p_1 = 0,017$ ,  $r_2 = -0,53$ ;  $p_2 = 0,027$ ),  $r_3 = -0,61$ ;  $p_3 = 0,0011$ ,  $r_4 = -0,58$ ;  $p_4 = 0,0056$ ) Прямые корреляционные связи имели место между показателями Max IP с ГПО ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,022$ ), SNIP с каталазой ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,037$ ), СОД и SNIP ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,011$ ), ГР и Max EP ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,013$ ). Результаты исследования указывают на неоднородность влияния некоторых прооксидантных и антиоксидантных факторов на сократительный потенциал дыхательных мышц, что подтверждает их роль в развитии дисфункции дыхательных мышц.



Таблица 13 – Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах  
(ME<sub>1</sub>, 95% ДИ)

| Показатели силы ДМ | Max EP, смвод. ст.  | Max IP, см вод. ст.   | SNIP, смвод. ст.   | Max.RPDвд, см вод. ст./с  | Max.RPDвыд, см вод. ст./с  |
|--------------------|---|---|--|---|--|
| Контроль<br>n=45   | 132,9<br>[127,9;139,9]  | 95,87<br>[91,9;96,8]  | 94,1<br>[90,1;96,0]  | 462,3<br>[440,0;476,6]  | 664,1<br>[649,6;669,6]   |
| 1 кластер<br>n=59  | <u>101,8 [97,8;105,8]</u><br>86,2[82,17;88,15]*   | <u>92,0[88,0;94,1]</u><br>82,3[74,1;82,5]   | <u>92,2[89,1;94,2]</u><br>87,8[84,3;90,2]  | <u>458,8[450,2; 470,5]</u><br>358,2[345,7;360,7]  | <u>510,3[499,8;514,8]*</u><br>496,0[420,5;500,5]   |
| 2 кластер<br>n=42  | <u>98,3[96,3;100,3] *</u><br>78,8[69,9;82,1]  | <u>77,9[75,9;80,1]*</u><br>76,2[72,0;78,4]  | <u>89,8[82,1;94,1]*</u><br>70,5[67,4;72,3]   | <u>345,7[339,1;350,4]*</u><br>238,0[231,0;242,0]  | <u>363,4[358,4;370,4]*</u><br>254,2[248,1;257,3]   |
| 3 кластер<br>n=26  | <u>76,2[73,1;78,3] *</u><br>64,2[61,7;66,7]   | <u>67,7[64,1;70,2]*</u><br>55,2[60,7;69,0]  | <u>73,0[71,2;75,2]*</u><br>62,3[56,8;6,8]  | <u>320,4[310,9;324,9]*</u><br>212,2[207,7;218,7]  | <u>314,8[308,4;319,3]*</u><br>227,9 [217,4;232,4]  |
| P                  | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> , p <sub>13</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,001; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> , p <sub>12</sub> , p <sub>13</sub><br><0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> , p <sub>12</sub><br><0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; |

Примечание: в числителе – показатели у реконвалесцентов внебольничной пневмонии; в знаменателе – у больных в разгар внебольничной пневмонии; \* – обозначены данные, имеющие достоверные различия между контролем и реконвалесцентами; p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> - достоверность различий между кластерами 2 и 3.

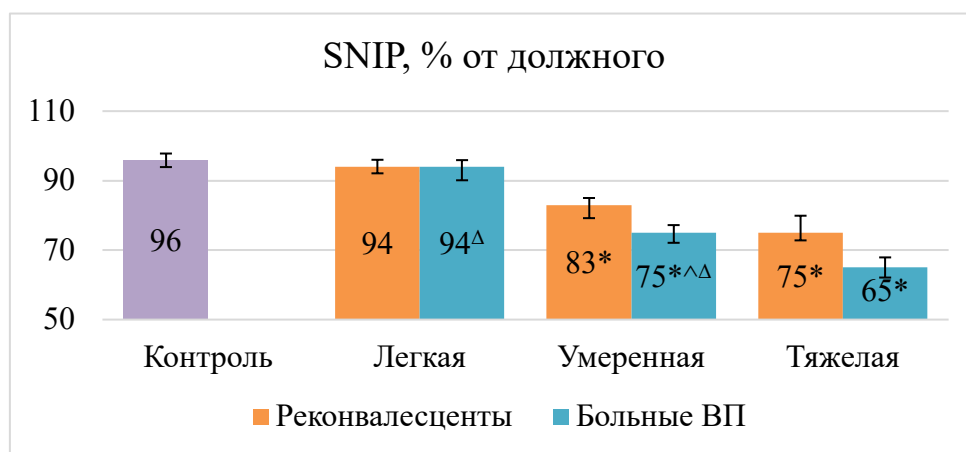
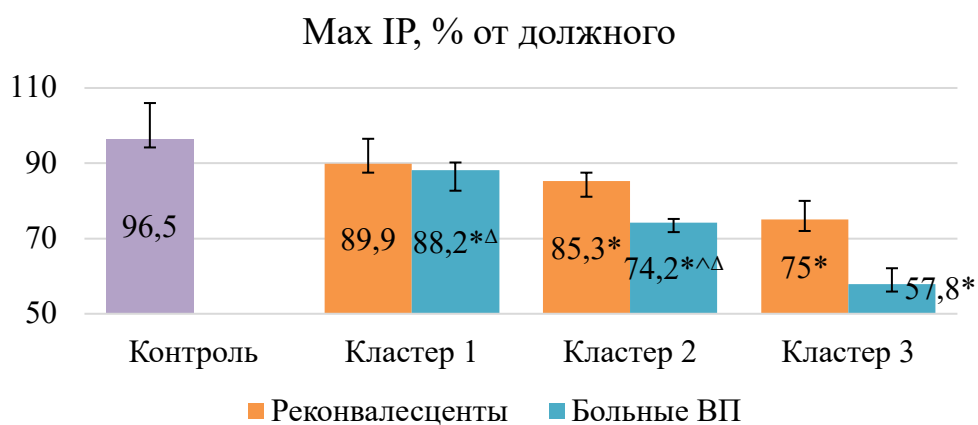
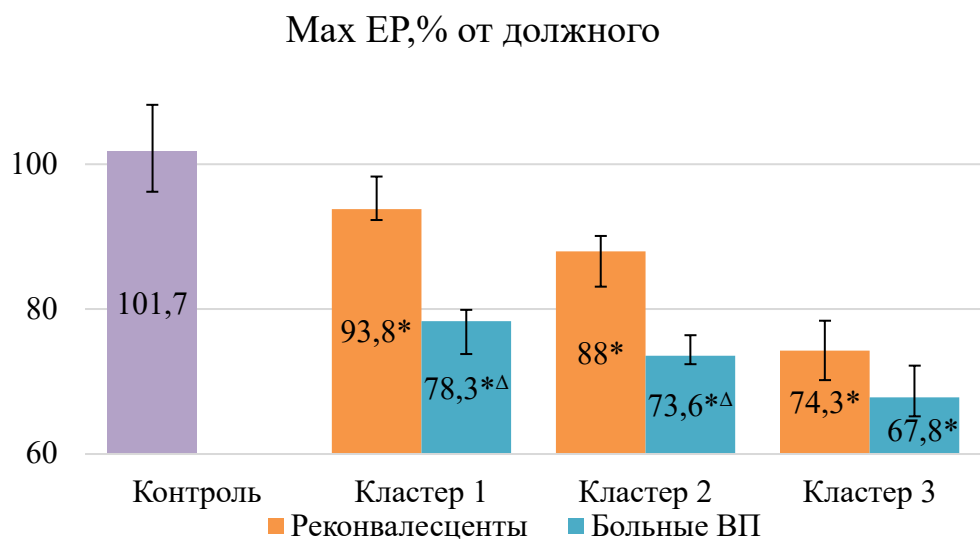


Рисунок 10 – Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах.

Примечание: \* – обозначены данные, имеющие достоверные различия в сравнении с контролем; ^ - по отношению к больным внебольничной пневмонии 1 кластера; Δ – по отношению к больным внебольничной пневмонии 3 кластера.

В период реконвалесценции среди обследованных первого кластера определялся сбалансированный уровень соотношения показателей ОАС, что подтверждалось нормативным диапазоном индикаторов МДА/АОА (таблица 14).

Кроме того, у реконвалесцентов ВП этого кластера отмечена тенденция к восстановлению показателей силы дыхательных мышц до уровня контрольных значений. При этом уровни здоровых лиц достигали только Max IP, SNIP и Max.RPDвд, а показатели Max EP и Max.RPDвыд достоверно уступали им, что подтверждает наличие признаков изолированной экспираторной дисфункции. У реконвалесцентов второго кластера сохранялась дискоординация между окислительно-восстановительными реакциями, о чем свидетельствовали более высокие значения МДА (на 20,2 % выше контроля). При этом отношение МДА/АОА практически достигало нормативного уровня, а показатели ГПО, ГР и СОД на фоне тенденции к восстановлению, однако не достигали уровня здоровых лиц. В этом кластере показатель функциональной активности диафрагмы – SNIP соответствовал уровню контроля, а остальные индикаторы силы дыхательных мышц достоверно были ниже его, что указывало на восстановление сократительной активности диафрагмы и сохраняющиеся признаки дисфункции дыхательных мышц других функциональных групп. В третьем кластере выявлены высокие значения МДА, но при этом, в отличие от показателей в период разгара ВП, отмечался рост АОА на 21,5 %. Медианы всех силовых показателей дыхательных мышц были минимальными по сравнению с другими кластерами и группой контроля.

Таким образом, полученные данные демонстрируют взаимосвязь дисбаланса процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защитой с развитием дисфункции дыхательных мышц при ВП.

Таблица 14 – Показатели оксидантно-антиоксидантной систем у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах в период реконвалесценции (МЕ, 95% ДИ).

| Показатель        | АОА, %   | ГЛ,<br>моль/1гHb  | ГПО, мкмольх<br>ГЛ/1мгHb/час   | ГР, мкмоль<br>НАДФ•Н/1гHb/мин   | Каталаза, %   | СОД, %  | МДА,<br>мкмоль/1гHb  | МДА/АОА,<br>у.е.  |
|-------------------|--|---|--|---|---|---|--|---|
| Контроль<br>n=45  | 70,29<br>[68,0;72,4]   | 6,68<br>[6,37;7,21]   | 128,1<br>[126,8;133,5]   | 154,29<br>[151,19;156,3]  | 79,9<br>[75,17;84,0]  | 80,32<br>[74,8;83,8]  | 7,08<br>[6,87;7,2]   | 0,144<br>[0,139;0,159]  |
| 1 кластер<br>n=59 | 65,8<br>[61,2;70,4]  | 6,53<br>[6,38;6,76]   | 149,1<br>[141,9;155,1]   | 160,21<br>[154,8;165,6]   | 77,0<br>[73,14;82,19]   | 55,31<br>[54,81;55,81]  | 7,49<br>[7,52;7,66]  | 0,113<br>[0,109;0,121]  |
| 2 кластер<br>n=42 | 62,28<br>[58,89;65,58]   | 6,09<br>[5,76;6,47]   | 134,0<br>[125,8;140,4]   | 163,09<br>[158,0;168,18]  | 64,8<br>[52,9;72,16]  | 61,22<br>[59,5;63,5]  | 9,05<br>[8,8;9,11]   | 0,125<br>[0,123;0,147]  |
| 3 кластер<br>n=26 | 57,71<br>[54,81;60,6]  | 5,72<br>[5,1;6,4]   | 74,21<br>[71,46;76,2]  | 167,0<br>[162,13;173,0]   | 63,3<br>[62,29;63,87]   | 70,1<br>[67,4;73,7]   | 9,1<br>[8,79;9,4]  | 0,149<br>[0,159;0,169]  |
| p                 | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> <0,01;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>13</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,01;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> , p <sub>13</sub> , p <sub>23</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,001;<br>p <sub>03</sub> <0,01;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>13</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,001;<br>p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>14</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,001;<br>p <sub>03</sub> <0,05;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,001; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,01;<br>p <sub>03</sub> <0,05;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> <0,05;<br>p <sub>03</sub> <0,05;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,001; |

Примечание: p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> - достоверность различий между кластерами 2 и 3.

## **4.2 Оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией**

Результаты кластеризации иммунных показателей и индикаторов силы дыхательных мышц с использованием 5 критериальных факторов (Max IP, Max EP, SNIP, TNF- $\alpha$ , IL-10), медианы которых были выше нормативных и контрольных значений позволило выделить среди обследованных 3 кластера. Индекс Дэвиса-Болдина был равен 0,88, что свидетельствовало о приемлемой точности ее результатов.

В первый кластер вошли 60 (47 %) больных нетяжелой ВП. У больных данной группы в разгар ВП зарегистрирован относительно равномерный рост отдельных маркеров эндогенной интоксикации, максимально высоким из которых был ГПИ (в 3,2 раза выше контрольных значений). Другие показатели эндогенной интоксикации демонстрировали умеренное (от 14 % до 25 %) повышение по отношению к здоровым лицам (таблица 15).

В период разгара заболевания зарегистрирован значительный рост показателей цитокинового профиля: IL-2 увеличивался в 3,5 раза, TNF- $\alpha$  – в 16, TGF- $\beta$  – в 17, а IL-8 в 40 раз (таблица 16). При этом, абсолютные значения силы экспираторных дыхательных мышц были значительно ниже по сравнению с группой контроля (Max EP – на 54,6 %), а снижение функции инспираторных менее существенным (Max IP – на 17 %, SNIP-на 7 %) (таблица 17).

В этих случаях соотношение между фактически измеренными величинами и ДВ для Max EP находились на уровне 78 %, а для Max IP и SNIP – 88%, что свидетельствовало об экспираторном варианте дисфункции дыхательных мышц.

Во второй кластер вошли 43 (33 %) больных ВП, из которых у 9 диагностирована тяжелая и у 32 (84,5 %) нетяжелая ВП. В этой группе больных зафиксировано существенное увеличение индикаторов эндогенной интоксикации: уровень ЛИИ, ЯИИ и ГПИ возрастал в 2, 3,7 и 5 раз, соответственно. В разгар ВП зарегистрирован дисбаланс иммунного ответа,

который характеризовался определенным соотношением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Таблица 15 – Значения индикаторов эндогенной интоксикации в отдельных кластерах внебольничной пневмонии в динамике заболевания (МЕ, 95% ДИ)

| Показатели      | Контроль<br>n=45      | Кластер  |  |  | P   |
|-----------------|-----------------------|--|--|--|---|
|                 |                       | 1<br>n=60                                      | 2<br>n=43                                  | 3<br>n=25                                  |   |
| ЛИИ,<br>усл. ед | 1,31<br>[1,11;1,42]   | <u>1,61 [1,51;2,1]</u><br>1,21 [1,1;1,42]      | <u>2,81 [2,61;3,1]</u><br>1,51 [1,21;1,60] | <u>8,41 [8,1;8,62]</u><br>1,42 [1,21;1,61] | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> ,p <sub>03</sub><br><0,001;   |
| ЯИИ,<br>усл. ед | 0,081<br>[0,051;0,11] | <u>0,11 [0,091;0,121]</u><br>0,1 [0,091;0,112] | <u>0,3 [0,25;0,34]</u><br>0,12 [0,08;0,14] | <u>0,7 [0,68;0,73]</u><br>0,08 [0,06;0,1]  | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> ,p <sub>03</sub><br><0,001;   |
| ГПИ,<br>усл. ед | 0,74<br>[0,4; 0,8]    | <u>2,4 [2,1;2,5]</u><br>0,7 [0,5;0,9]          | <u>3,8 [3,5;4]</u><br>0,83 [0,6;0,15]      | <u>5,2 [4,8;5,3]</u><br>0,78 [0,5;0,9]     | p <sub>01</sub> <0,001;<br>p <sub>02</sub> ,p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,001; |

Примечание. p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> – достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> – достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> – достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> – достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> – достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> – достоверность различий между кластерами 2 и 3. В числителе – показатели в разгар ВП, в знаменателе – в период реконвалесценции.

Так, концентрация IL-2, IL-8 и TNF-α в этой группе больных возрастала от 4,2 до 70 раз, а IL-10 – в 3,2 раза по отношению к здоровым лицам. При этом уровень TGFβ в системном кровотоке был повышен в 18 раз, а RITNFα (p55) – в 2,6 раза. Несмотря на различный объем альвеолярного воспаления, у больных с тяжелой и нетяжелой ВП силовые показатели дыхательных мышц между собой существенно не различались. Сопоставление фактически измеренных значений

показателей силы дыхательных мышц с их персонифицированными нормативами продемонстрировало, что у больных второго кластера снижение уровней Max EP, Max IP и SNIP находилось в диапазоне 74-75 % от ДВ, что характеризует умеренное ограничение сократительной функции экспираторных и инспираторных дыхательных мышц.

Третий кластер был представлен 25 (19 %) пациентами с тяжелой ВП. В разгар ВП у больных данной группы гематологические индексы эндогенной интоксикации возрастали по отношению к контролю от 1,3 до 5 раз. В разгар ВП у больных данной группы дисбаланс цитокинового статуса проявлялся наиболее высокой концентрацией IL-2, IL-8 и TNF- $\alpha$ , уровень которых в сыворотке крови увеличивалась от 5 до 93 раз. На этом фоне уровень противовоспалительного цитокина IL-10 возрастал в 5,6 раза, TGF- $\beta$  – в 19,5, а RITNF- $\alpha$  (p55) – в 3,7 раза.

Отмечено, что степень отклонения силовых характеристик дыхательных мышц у больных третьего кластера от уровня здоровых лиц при нарастании объемов альвеолярного воспаления и дисбаланса цитокинового профиля достигала максимальных значений. В этих случаях показатели Max EP и Max.RPDвыд по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP – в 1,5, а Max IP – в 1,75 раз, что свидетельствовало о сокращении кинетической энергии инспираторного и экспираторного воздушных потоков и формировании выраженной дисфункции дыхательных мышц смешанного типа.

Это подтверждалось результатами сопоставления абсолютных значений индикаторов силы дыхательных мышц с их ДВ, которые находились в диапазоне от 58 % до 68 %. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных третьего кластера, по отношению ко второму наблюдается более выраженное ограничение силы инспираторных дыхательных мышц, в том числе за счет снижения сократительного потенциала диафрагмы (таблица 17).

Результаты корреляционного анализа показали, что в период разгара ВП имеют место отрицательные взаимосвязи между показателями силы дыхательных мышц и цитокинового статуса. Так, отрицательные корреляции

средней силы были установлены между TNF- $\alpha$  с Max EP, Max.RPDвыд и SNIP ( $r_1 = -0,54$ ;  $p_1 = 0,003$ ,  $r_2 = -0,76$ ;  $p_2 = 0,002$ ;  $r_3 = -0,63$ ;  $p_3 = 0,08$ ), ЛИИ и ГПИ – с другой ( $r_1 = -0,52$ ;  $p_1 = 0,034$ ;  $r_2 = -0,61$ ;  $p_2 = 0,012$ ;  $r_3 = -0,56$ ;  $p_3 = 0,024$ ;  $r_4 = -0,68$ ;  $p_4 = 0,0012$ ). А у IL-10 с Max IP и SNIP ( $r_1 = -0,72$ ;  $p_1 = 0,017$ ;  $r_2 = -0,68$ ;  $p_2 = 0,0027$ ). Тесные отрицательные взаимосвязи имели место у IL-8 с Max EP, Max.RPDвыд и SNIP ( $r_1 = -0,76$ ;  $p_1 = 0,01$ ,  $r_2 = -0,72$ ;  $p_2 = 0,04$ ;  $r_3 = -0,75$ ;  $p_3 = 0,06$ ), а IL-2 с Max.RPDвыд ( $r_1 = -0,83$ ;  $p_1 = 0,001$ ).

В период реконвалесценции у пациентов первого кластера зарегистрировано снижение уровня всех анализируемых цитокинов, нормализация индексов эндогенной интоксикации и тенденция к восстановлению силовых характеристик дыхательных мышц. При этом контрольных значений достигали только показатели Max IP, SNIP и Max.RPDвд, а Max EP и Max.RPDвыд достоверно отличались от них, что указывало на сохраняющиеся признаки изолированной дисфункции экспираторных дыхательных мышц. В период реконвалесценции у больных второго кластера гематологические индексы эндогенной интоксикации также достигали контрольных значений, а динамика изменений уровня отдельных цитокинов отличалась между собой.

Из общего пула этих показателей более выраженную тенденцию к восстановлению имели TNF- $\alpha$  и IL-8, однако и их уровень оставался значительно выше контроля. Концентрация IL-2, RITNF- $\alpha$  (p55) и TGF- $\beta$  в сыворотке крови существенно не изменялась, а IL-10 и bFGF увеличивалась. У реконвалесцентов этого кластера сохранялись признаки снижения функционального статуса дыхательных мышц: уровню здоровых лиц соответствовал только показатель SNIP, а остальные силовые индикаторы достоверно уступали им, что свидетельствовало о полном восстановлении функциональной активности только главного инспиратора-диафрагмы и об ограничении сократительной функции вспомогательных инспираторных и экспираторных дыхательных мышц.



Таблица 16 – Уровень цитокинов в сыворотке крови больных с внебольничной пневмонией в различных кластерах (МЕ, 95% ДИ)

| Показатели<br>силы ДМ | TNF $\alpha$  | RITNF $\alpha$<br>(p55)  | IL-2  | IL-8  | IL-10  | bFGF  | TGF $\beta$   |
|-----------------------|---|--|---|---|--|---|---|
| Контроль<br>n=45      | 0,5<br>[04;0,6]   | 753,5<br>[738;76]  | 3,3<br>[2,7;3,8]  | 1,7<br>[1,4;2,2]  | 2,3<br>[1,5;3,1]   | 33,7<br>[33,1634,3]   | 1519<br>[1517;1521]   |
| Кластер<br>1<br>n=59  | <u>8,1[7,3;8,5]***</u><br>5[4,2;5,3]**  | <u>1550[1472;1580]**</u><br>1275[1211;1310]**  | <u>10,4[9,4;10,8]***</u><br>12,6[11,7;13,1]***  | <u>19,6[18,6;22,4]***</u><br>68,4[62,2;74,2]***   | <u>5,8[5,3;6,3]</u><br>4,8[4,4;5,2]  | <u>65,1[64,4;65,7]***</u><br>33,2[33;33,4]  | <u>20075[20059;20081]***</u><br>25770[25769;25781]***   |
| Кластер<br>2<br>n=42  | <u>5,6[4,8;6,2]</u><br>11[9;12]   | <u>1571[1546;1612]</u><br>1964[1890;2010]  | <u>11[10,6;11,4]</u><br>13,9[13,4;14,3]   | <u>32[31,2;33,5]</u><br>118,6[105,9;131,1]  | <u>9,4[8,7;9,9]</u><br>7,4[7,1;7,9]***   | <u>41[40,4;42,5]</u><br>38,4[37,2;39,3]   | <u>4071[4066;4087]</u><br>27005[27026;26992]  |
| Кластер<br>3<br>n=26  | <u>6,6[6,5;6,7]***</u><br>12,2[11,8;12,9]***  | <u>1837[1821;1853]***</u><br>2763[2754;2774]**   | <u>11,8[10,6;12,4]***</u><br>17[15,9;18,1]***   | <u>40,1[39,3;40,9]***</u><br>158,3[146,4;170,2]<br>***  | <u>14,3[13,6;15]</u><br>12,8[12,6;13,1]***   | <u>50[49,4;50,6]***</u><br>47,6[46,7;48,5]*   | <u>27050[27049;27061]***</u><br>29806[29792;29820]***   |
| p                     | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> ,<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,001; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,05;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> , p <sub>13</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; | p <sub>01</sub> <0,05;<br>p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub> <0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,01;<br>p <sub>23</sub> <0,01; | p <sub>01</sub> , p <sub>02</sub> , p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,001;<br>p <sub>23</sub> <0,05; |

Примечание: в числителе – показатели у реконвалесцентов, в знаменателе у больных в разгар ВП. \* – обозначена достоверность различий по отношению к контрольной группе; \* – p< 0,05, \*\* – p< 0,01, \*\*\* – p< 0,001. p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> - достоверность различий между кластерами 2 и 3.

Таблица 17 – Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах  
(ME,95% ДИ)

| Показатели<br>силы ДМ | Max EP,<br>см.вод. ст.   | Max EP,<br>% от должного  | Max IP,<br>см вод. ст.   | Max IP,<br>% от должного  | SNIP,<br>см вод. ст.   | SNIP,<br>% от должного  | Max.RPDвд,<br>см вод. ст./с  | Max.RPDвыд,<br>см вод. ст./с  |
|-----------------------|--|---|--|---|--|---|--|---|
| Контроль<br>n=45      | 133,1<br>[128,1;140,2]   | 102,3<br>[96,2;108,4]   | 96,1<br>[92,2;97,6]  | 94,3<br>[96,4;104,5]  | 94,4<br>[90,2;96,1]  | 96,1<br>[94,2;98,3]   | 462,1<br>[440,2;476,3]   | 664,2<br>[650,1;670,3]  |
| Кластер 1<br>n=59     | <u>102,1[98,1;106,2]*</u><br>86,1[82,3;88,2]   | <u>94,1[92,1;98,2]*</u><br>78,3[74,1;80,2]  | <u>92,5[88,1;94,2]</u><br>82,2[74,3;82,4]  | <u>90,2[87,1;96,1]</u><br>88,2[83,3;90,4]   | <u>92,3[89,1;94,1]</u><br>88,4[84,3;90,4]  | <u>94,1[92,4;96,2]</u><br>94,1[90,3;96,3]   | <u>459,2[450,3; 470,1]</u><br>358,1[346,3;360,4]                                   | <u>510,1[500,1;515,3]*</u><br>496,1[420,3;500,4]                                    |
| Кластер 2<br>n=42     | <u>98,1[96,3;100,1]*</u><br>78,1[70,1;82,3]  | <u>88,3[83,3;50,1]*</u><br>74,1[72,3;76,1]  | <u>78,1[76,2;80,4]*</u><br>76,1[72,2;78,3]   | <u>85,1[81,3;87,4]*</u><br>74,1[72,4;75,3]  | <u>90,[82,3;94,1]</u><br>70,2[67,3;72,1]   | <u>93,1[79,3;85,1]</u><br>75,1[72,3;77,1]   | <u>346,1[339,1;350,1]*</u><br>238,1[231,3;242,1]                                   | <u>363,1[358,1;370,2]*</u><br>254,1[248,3;257,1]                                    |
| Кластер 3<br>n=26     | <u>76,1[73,1;78,3]*</u><br>64,1[61,1;67,4]   | <u>74,2[70,1;78,4]*</u><br>68,1[65,2;72,1]  | <u>68,1[64,4;70,3]*</u><br>55,1[61,3;69,1]   | <u>75,1[72,4;80,2]*</u><br>58,1[56,1;62,2]  | <u>73,1[71,2;75,1]*</u><br>62,1[57,5;65,4]   | <u>75,1[73,3;80,1]*</u><br>65,1[62,3;68,4]  | <u>320,1[311,3;331]*</u><br>212,1[208,3;219,1]                                     | <u>315,1[308,2;319,1]*</u><br>228,1 [217;232,1]                                     |
| P                     | p <sub>01</sub> ,p <sub>02</sub> ,p <sub>03</sub><br><0,001;<br>p <sub>12</sub> <0,05;<br>p <sub>1,3</sub> <0,001;<br>p <sub>2,3</sub> <0,001; | p <sub>0-1,2,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1,2</sub> <0,05;<br>p <sub>1,3</sub> <0,05;<br>p <sub>2,3</sub> <0,05; | p <sub>0-1,2,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1,2</sub> <0,05;<br>p <sub>1,3</sub> <0,001;<br>p <sub>2,3</sub> <0,05; | p <sub>0-1,2,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1,2</sub> <0,05;<br>p <sub>1,3</sub> <0,01;<br>p <sub>2,3</sub> <0,05; | p <sub>0,1</sub> <0,05;<br>p <sub>0-,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1-,3</sub> <0,001;<br>p <sub>2,3</sub> <0,05; | p <sub>0,1</sub> <0,05;<br>p <sub>0-,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1,2</sub> <0,001;<br>p <sub>2,3</sub> <0,01; | p <sub>0-1,2,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1,2</sub> <0,001;<br>p <sub>2,3</sub> <0,05 | p <sub>0-1,2,3</sub> <0,001;<br>p <sub>1,2</sub> <0,001;<br>p <sub>2,3</sub> <0,05; |

Примечание: В числителе – показатели у реконвалесцентов внебольничной пневмонии, в знаменателе – у больных в разгар внебольничной пневмонии. \* – обозначены данные, имеющие достоверные различия между контролем и реконвалесцентами. p<sub>0</sub> – достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>01</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 1, p<sub>02</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 2, p<sub>03</sub> - достоверность различий между контролем и кластером 3, p<sub>12</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 2, p<sub>13</sub> - достоверность различий между кластерами 1 и 3, p<sub>23</sub> - достоверность различий между кластерами 2 и 3.

У реконвалесцентов третьего кластера медианы всех показателей силы дыхательных мышц были минимальными по отношению к другим группам обследованных, индикаторы эндогенной интоксикации соответствовали уровню контроля на фоне сохраняющегося дисбаланса в профиле про- и противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, полученные в ходе нашей работы данные указывают на возможное участие цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц при ВП, что ассоциируется с важной ролью иммунных факторов с системными проявлениями синдрома эндогенной интоксикации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ВП остается одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения, что обусловлено ее широкой распространенностью не только в РФ, но и в большинстве стран мира. Длительная потеря трудоспособности, значительные затраты на лечение и высокая летальность способствует многочисленным исследованиям по фундаментальным и клиническим аспектам данной проблемы. К одним из актуальных научных направлений в этой области можно отнести исследование силы дыхательных мышц с целью определения информативности силовых индикаторов для комплексной оценки функционального состояния больных ВП на различных этапах заболевания и в период реконвалесценции. Кроме того, в настоящем исследовании была предпринята попытка уточнить патофизиологические механизмы развития дисфункции дыхательных мышц, ассоциированных с облигатным клиническим проявлением альвеолярного воспаления – эндогенной интоксикации, которое проводилось на основе комплексного анализа ее гематологических, метаболических и иммунных индикаторов и их сопоставления с показателями силы дыхательных мышц. Наличие однородного по гендерному и возрастному составу контингента больных, а также использование современных технологий кластеризации данных позволили получить информацию, дополняющую представления о характере изменений функциональной активности дыхательных мышц у больных нетяжелой и тяжелой ВП в разгар заболевания, полноте ее восстановления в период реконвалесценции, в том числе, с использованием нагрузочных респираторных тестов.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что важным аспектом развития ВП является фактор эндогенной интоксикации, которые ассоциируются с избытком продукции активных форм кислорода, недостаточностью компенсаторного звена антиоксидантной системы и дисрегуляцией

цитокинового профиля больных [66]. Результаты настоящего исследования показали, что в период разгара ВП, даже нетяжелого течения, регистрируются признаки дисфункции дыхательных мышц, что подтверждалось более низкими значениями их показателей. Между силой экспираторных дыхательных мышц (Max EP и Max.RPDвд) и скоростными показателями вентиляционной функции легких и обнаружены корреляции, подтверждающие роль первых в развитии обструктивных нарушений вентиляции, в том числе, за счет торможения экспекторации трахеобронхиального секрета. Ряд исследований свидетельствует о взаимосвязи миофасциальных и вентиляционных нарушений, а также отмечена их однонаправленная реакция на воспалительный процесс в легких и единство респираторно-мышечного взаимодействия. Установлено, что физиотерапевтическое воздействие ускоряет восстановление мышечного баланса, а также темпы и качество разрешения от ВП [11, 81]. Также необходимо отметить, что среди обследованных нами лиц не было зарегистрировано значимого влияния индекса курения на показатели силы дыхательных мышц, что связано с молодым возрастом больных и низкой интенсивностью ингаляций табачного дыма [116]. В других исследованиях доказана роль данного фактора в нарушениях электрогенной и метаболической активности скелетной, в том числе, дыхательной мускулатуры. Результаты сопоставления показателей силы дыхательных мышц с их должными величинами демонстрировали незначительное снижение сократительной функции как инспираторных, так и экспираторных дыхательных мышц у больных нетяжелой ВП в разгар заболевания. Необходимо отметить, что показатели Max.RPDвд и Max.RPDвыд снижались более значительно по сравнению с «классическими» индикаторами Max IP, Max EP и SNIP, что может свидетельствовать об их большей информативности в оценке силы дыхательных мышц.

Результаты исследования указывали на формирование дисфункции дыхательных мышц экспираторно-инспираторного типа в разгар ВП, а в период реконвалесценции отмечена их «остаточная» гиподисфункция. При сопоставлении клиничко-рентгенологических данных и силовых характеристик дыхательных

мышц при локализации воспалительного инфильтрата в базальных сегментах нижних долей легких зарегистрировано значительное снижение показателей силы инспираторных дыхательных мышц (Max IP, SNIP, Max.RPDвд). Это явление может объясняться вовлечением в воспалительный процесс диафрагмальной плевры и с последующим ограничением функциональной активности диафрагмы. Данная гипотеза подтверждается достоверным снижением уровня SNIP в период разгара заболевания.

Процедура измерения силы дыхательных мышц осуществляется путем генерации испытуемыми максимального инспираторного и экспираторного усилия при «закрытых» дыхательных путях. Динамическая гиперинфляция инициирует контакт между висцеральными и париетальными листками плевры, вызывающая кратковременную «плеврогенную боль» и ограничение инспираторного и экспираторного воздушного потока у больных ВП. Описанное явление было зафиксировано нами у 18,5 % больных в период разгара ВП. Клиническая оценка этого феномена может быть полезной для диагностики субклинических форм «сухих» плевритов и своевременной профилактики спаечных процессов в плевральной полости.

Анализ результатов исследования лиц молодого возраста в различные периоды заболевания показал широкий диапазоном размаха максимальных и минимальных значений показателей силы дыхательных мышц. Наблюдается смещение индикаторов силы дыхательных мышц в сторону более низких значений при нарастании тяжести ВП. Наиболее заметные изменения зафиксированы в период разгара заболевания у больных с тяжелым течением ВП, что характеризовалось более выраженным снижением силы экспираторных дыхательных мышц, по сравнению с инспираторными. При ТВП Max.RPDвыд был ниже в 2,2 раза по сравнению с группой контроля, что подтверждало высокую информативность этого показателя в оценке сократительной функции дыхательных мышц, которые обеспечивают генерацию экспираторное усилие при «закрытых» дыхательных путях.

В период реконвалесценции ВП у обследуемых отмечено сохранение признаков дисфункции дыхательных мышц, что было наиболее заметно после перенесенной тяжелой ВП. В этой группе обследованных наблюдались сниженные значения экспираторных и инспираторных дыхательных мышц по сравнению с контролем, в том числе Max.RPDвыд и Max.RPDвд. Эти данные свидетельствуют о сохраняющемся ограничении сократительного потенциала дыхательных мышц. Анализ параметров силы дыхательных мышц в группах с различным соматотипом демонстрировал достоверные различия в функциональном статусе дыхательных мышц. Факторами, влияющими на выявленную антропометрическую вариабельность индикаторов силы дыхательных мышц у здоровых лиц и больных ВП, прежде всего, могут являться различия в линейных параметрах грудной клетки, которые непосредственно влияют на скорость вдыхаемого и выдыхаемого потока воздуха. Формирующиеся при этом инспираторный и экспираторный воздушный поток обладает различной кинетической энергией и, следовательно, тесно связан с уровнями Max IP, Max EP, SNIP, Max.RPD [92, 94, 184]. В разгар ВП наиболее значимое снижение силовых показателей дыхательных мышц отмечено у больных с астенической соматической конституцией, которые не восстанавливались в полном объеме даже в период реконвалесценции. Полученные данные свидетельствуют о том, что анатомо-морфологические характеристики антропометрического «портрета» обследованных во многом определяют диапазон силы дыхательных мышц. В тоже время, в ходе исследования установлена взаимосвязь между общей массой скелетной мускулатуры и функциональным статусом дыхательных мышц, которая подтверждает значение мышечного компонента в обеспечении дыхательных функций. У больных ВП с массой скелетной мускулатуры менее 35 % от ОМТ отмечены не только самые низкие показатели всех силовых характеристик дыхательных мышц в разгар заболевания, но и минимальная тенденция к их восстановлению в период реконвалесценции. В тоже время, максимальные показатели силы дыхательных мышц зафиксированы среди лиц с массой

скелетной мускулатуры более 40 %, как и наибольшая способность к ее восстановлению у реконвалесцентов. Результаты оценки функционального статуса дыхательных мышц у реконвалесцентов с помощью тестов с добавочной экспираторной и инспираторной нагрузкой демонстрируют, что у лиц контрольной группы ИУ дыхательных мышц был минимальным и варьировал для отдельных показателей от 0,6 % до 1,4 %. При сопоставлении этих показателей в отдельных группах здоровых молодых людей было выявлено, что умеренная резистивная нагрузка не способствует утомлению экспираторных и инспираторных дыхательных мышц, а ИУ существенно не зависит от МСМ. В тоже время зафиксировано, что ИУ инспираторных дыхательных мышц, включая диафрагму, был ниже по сравнению с экспираторными, что свидетельствует об их большей толерантности к нагрузкам. В период реконвалесценции ВП у обследуемых с МСМ < 35 % от ОМТ отмечен максимально высокий уровень ИУ, что свидетельствует о значительном снижении толерантности дыхательных мышц различной функциональной принадлежности к резистивным нагрузкам. По мере увеличения МСМ у реконвалесцентов зарегистрировано снижение ИУ, что подтверждает возрастающую устойчивость дыхательных мышц к резистивному дыханию у лиц с большей мышечной массой. Необходимо отметить, что выраженность утомления дыхательных мышц в период реконвалесценции в нашем исследовании не зависела от тяжести, перенесенной ВП и ее этиологии.

Результаты исследования свидетельствуют о взаимосвязи степени тяжести эндогенной интоксикации с распространенностью альвеолярного воспаления и клинической картиной ВП. Среди больных второго кластера с нетяжелой и тяжелой ВП противодействие воспалительному процессу, индуцированному бактериальной или вирусно-бактериальной агрессией, различалось гетерогенностью ответа, которая не редко зависит от индивидуально-типологических особенностей организма, в том числе генетических [140]. Согласно ранее проведенным исследованиям было установлено, что полиморфизмы 308G/A гена TNF- $\alpha$  и 1082 гена IL-10 ассоциируются с тяжелым



и затяжным течением ВП [65]. Анализ данных нашего исследования демонстрирует, что даже нетяжелая ВП с эндогенной интоксикацией легкой степени способна инициировать дисфункцию дыхательных мышц, которая была наиболее выражена в лимитировании экспираторной функции. В тоже время тяжелая ВП с тяжелой степенью эндогенной интоксикации в большей мере способствовала снижению показателей силы инспираторных дыхательных мышц, в том числе диафрагмы. О значительном сокращении сократительного потенциала последней свидетельствовал показатель SNIP, который составил 58 % от ДВ. Результаты исследований других авторов демонстрируют большую устойчивость диафрагмы к развитию дисфункции по сравнению с другими инспираторными дыхательными мышцами [34, 143]. При ВП дисфункция вспомогательных дыхательных мышц может увеличивать нагрузку на диафрагму, что приводит к ограничению ее сократимости и развитию утомления. Предполагается, что ключевым патогенетическим внелегочным механизмом развития дисфункции дыхательных мышц является воздействие на них метаболитов эндогенной интоксикации, которые способны изменять морфофункциональный статус миофибрилл за счет локального воспаления и их повреждения продуктами обмена. Кроме того, при ВП в ответ на артериальную гипоксемию и эндогенную интоксикацию развивается гипервентиляционный синдром, который за счет увеличения нагрузки на дыхательные мышцы способствует их утомлению. Вовлечение в воспалительный процесс париетальных и висцеральных листков плевры, особенно при двухсторонней ВП, ограничивает сократительную способность дыхательных мышц и снижает их насосную функцию. В исследованиях других авторов было отмечено, что при ВП происходит десинхронизация показателей силы, растяжимости скелетных мышц и их толерантности к физическим нагрузкам, что ведет к нарушению их функционального состояния. Также продемонстрировано, что низкие показатели пиковой скорости выдоха не зависят от проходимости бронхов, а обусловлены дисфункцией дыхательных мышц [60].

В нашем исследовании были зафиксированы корреляции между показателями силы дыхательных мышц и маркерами эндогенной интоксикации, что указывает на взаимосвязь изучаемых факторов. В период реконвалесценции ВП у большинства обследуемых лиц выявлено сохраняющиеся низкие показатели силы дыхательных мышц, что подтверждает роль факторов эндогенной интоксикации в формировании их дисфункции. В работе это было продемонстрировано различной степенью восстановления функционального статуса дыхательных мышц в зависимости от тяжести течения заболевания и выраженности эндогенной интоксикации в период разгара ВП.

В ходе исследования было обнаружено, что тяжесть эндогенной интоксикации не всегда соответствует объему альвеолярного воспаления и в большей степени определяется дисбалансом спектров про- и противовоспалительных цитокинов. Анализ цитокинового профиля больных в разгар ВП демонстрировал значительное повышение концентрации TNF- $\alpha$  и IL-8. Известно, что TNF- $\alpha$  определяет реактивность клеточного иммунитета и стимулирует выработку IL-6, IL-1, IL-2 и его рецепторов, IL-3, IL-8, IL-10 и других [101]. В ранее опубликованных работах предоставлены данные о том, что полиморфизмы 308G/A гена TNF- $\alpha$  и 1082 гена IL-10 в значительной мере определяют тяжесть течения ВП и связаны с высоким риском развития осложнений [130, 146]. Вместе с тем, IL-8, как и TNF- $\alpha$  формирует ответ организма на бактериальную и вирусно-бактериальную агрессию, стимулируя защитные функции мононуклеарных фагоцитов. В нашем исследовании уровень IL-2 в системном кровотоке увеличивался с нарастанием тяжести ВП, что предположительно, связано с его пролиферативной активностью. У больных ВП избыточный синтез IL-2 и TNF- $\alpha$  инициирует воспалительный ответ по Th1 типу иммунного ответа. При ВП экспрессия противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов лимитируются за счет механизмов негативного контроля системного воспалительного ответа [59, 69]. Инициация продукции TGF- $\beta$  является стереотипным ответом на увеличение

уровня TNF- $\alpha$ . К наиболее сильным ингибиторам провоспалительных цитокинов относится IL-10, чрезмерная экспрессия которого приводит к подавлению противоинфекционного иммунитета и усилению повреждения тканей микроорганизмами и их продуктами жизнедеятельности [15]. В нашем исследовании концентрация RITNF- $\alpha$  была значительно выше контроля и нарастала с тяжестью ВП. Растворимые лиганд-рецепторы могут пассивно транспортировать цитокины способствуя их элиминации из организма, увеличивая при этом период их циркуляции в крови. Отмечено, что при ВП чрезмерная экспрессия bFGF рассматривается как фактор хронизации процесса и развития осложнений [113]. Анализ цитокинового профиля больных ВП, полученного в нашем исследовании, соответствует данным других авторов и свидетельствует о том, что в период разгара заболевания альвеолярное воспаление у лиц молодого возраста часто протекает с резкой активацией механизмов защиты иммунной системы. При этом у больных ВП был установлен неоднородный иммунный ответ на воспалительный процесс в легочной ткани. Кластерный анализ позволил определить три группы больных ВП с характерными профилями цитокинов и силовых индикаторов дыхательных мышц, которые демонстрировали определенные взаимосвязи изучаемых признаков. Так, выявленное в ходе исследования незначительное снижение показателей силы дыхательных мышц по экспираторному типу, было характерным для больных с ВП нетяжелого течения, что было связано с умеренной провоспалительной гиперцитокинемией. Более яркое ограничение сократительного потенциала как экспираторных, так и инспираторных дыхательных мышц обнаружено на фоне высокого провоспалительного и противовоспалительного потенциала крови. Анализ полученных данных позволил оценить роль гиперцитокинемии, ассоциированной с воспалительным процессом в легких, в развитии дисфункции дыхательных мышц. Ряд исследований подтверждает влияние цитокинов на сократительную функцию скелетной мускулатуры. Так, инфильтрация скелетных мышц активированными иммунными клетками было отмечено при хронических воспалительных

заболеваниях [158, 162]. Получены данные о том, что цитокины IL-1 $\alpha$  и IL-17 оказывают прямое повреждающее действие на мышечные клетки путем активации сигнальных путей, связанных с ядерным фактором NF- $\kappa$ B, который способствует избыточному синтезу цитокинов и хемокинов в ответ на воспаление [100]. Обнаружено, что миоциты способны выделять функционально активные белки и пептиды – миокины, такие как IL-6, IL-8, IL-15, миостатин (TGF- $\beta$ ) [38, 160, 164]. Миокины обладают регуляторной функцией и способны преобразовывать работу иммунных клеток, изменять локальный кровоток, энергетический обмен мышечной ткани, а также процессы их пролиферации и дифференцировки [71, 115]. В эксперименте на модели аспирационной пневмонии у мышей продемонстрировано, что в их диафрагме резко увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов, которые инициируют ее протеолиз и атрофию. Показано также, что у животных, которые подвергались хронической прерывистой гипоксии, возрастает уровень провоспалительных цитокинов как в диафрагме, так и в плазме крови. Авторами работы доказано, что синтезируемый, в том числе миоцитами, TNF- $\alpha$ , оказывает негативное влияние на гистоструктуру и функцию дыхательных мышц в ответ на хроническую высокоинтенсивную инспираторную нагрузку [10]. В условиях резистивного дыхания, развивающийся оксидативный стресс, является главным триггером индукции цитокинов в усиленно сокращающихся дыхательных мышцах [67, 138]. В нашем исследовании у большинства больных ВП в период реконвалесценции сохранялись признаки дисфункции дыхательных мышц, что может свидетельствовать о роли медиаторов воспаления в повреждении ультраструктур миофибрилл и о незавершенности процессов их восстановления. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц при ВП.

Анализ результатов исследования позволил выделить взаимосвязи между изменениями в оксидантно-антиоксидантной системе и функциональном статусе дыхательных мышц при ВП. Антиоксидантная система является важнейшим

механизмом защиты организма, который регулирует процессы генерации активных форм кислорода. В тоже время, их неконтролируемая продукция при несостоятельности АОЗ ведет к окислению белков, нуклеиновых кислот, усилению перекисного окисления липидов, что неминуемо вызывает деструкцию клеточных мембран [8]. Известно, что активация НК-kB, который связан со «статусом» MAPK/SAP-сигнального пути в условиях ОС определяет транскрипцию генов, продукты которых способствуют усилению АОЗ (СОД, ГПО и др.) [64]. При ВП процессы перекисного окисления липидов занимают ведущую роль в патогенезе заболевания, так как ткань легких в избытке содержит полиненасыщенные жирные кислоты, являющиеся субстратом для окислительных процессов. Известно также, что нарушение функций внешнего дыхания ведет к тканевой гипоксии, которая является одной из основных причин активации перекисного окисления липидов [82]. Для дисбаланса в системе ОАС характерна чрезмерная продукция липопероксидами недостаточность функций первой и второй линий АОЗ [46]. Недостаточность антиоксидантов, в том числе ГЛ, способствует усилению ОС, что является определяющим фактором в реализации патогенетических механизмов воспаления легочной ткани и дисфункции дыхательных мышц. В нашем исследовании было отмечено, что в большинстве случаев тяжесть ВП соответствовала выраженности дисбаланса ОАС. Среди больных нетяжелой ВП первого и второго кластера выявлена неоднородность прооксидантных процессов, которая могла быть обусловлена индивидуально-типологическими и генетическими особенностями макроорганизма. Результаты корреляционного анализа демонстрировали взаимосвязь между отдельными компонентами ОАС (МДА, ГПО, ГР, каталаза, СОД) и показателей силы дыхательных мышц. Наличие тесной связи между про- и антиоксидантами и силовыми индикаторами дыхательных мышц расширяет представления о патофизиологическом значении системной воспалительной реакции при ВП, в том числе в развитии дисфункции дыхательных мышц. Одной из ведущих причин формирования последней является эндогенная интоксикация, которая обусловлена чрезмерным поступлением токсических

веществ в ткани и неспособностью организма их нейтрализовать и элиминировать. Продукты оксидативного стресса и гиперцитокинемия способствуют повреждению мышечных клеток и снижают их сократительный потенциал. Супрессия активности ферментов глутатионового звена инициируют развитию тканевой гипоксии, что приводит к развитию ацидоза. В период реконвалесценции у лиц с перенесенной ВП отмечено сохранение дисфункции дыхательных мышц, что подчеркивает роль факторов ОС в патогенезе нарушения целостности структур миофибрилл в разгар заболевания.

Таким образом, исследование силовых показателей силы дыхательных мышц у лиц молодого возраста при ВП является информативным методом оценки их функционального статуса, который может использоваться для комплексного анализа респираторных функций в динамике заболевания. Верификация метаболических и иммунных факторов патогенеза дисфункции дыхательных мышц при ВП может быть использована для разработки методов ее профилактики и терапии.

## 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), гипофункция 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 ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АОА – антиоксидантная активность

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантно-оксидантная система

ВП – внебольничная пневмония

ГПИ – гематологический индекс интоксикации

ГЛ – глутатион

ГПО – глутатионпероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

ДВ – должная величина

ДМ – дыхательные мышцы

ИУ – индекс утомления

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МДА – малоновый диальдегид

МСМ – масса скелетной мускулатуры

НВП – нетяжелая внебольничная пневмония

ОМТ – общая масса тела

ОС – оксидативный стресс

ОАС – оксидантно-антиоксидантная система

ПОСвыд – пиковая объемная скорость выдоха

СОД – супероксиддисмутазы (СОД)

СОС25-75 – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% форсированной жизненной емкости легких

ТВП – тяжелая внебольничная пневмония

ЭИ – эндогенная интоксикация

ЯИИ – ядерный индекс

bFGF – базисный фактор роста фибробластов

IL-15 – интерлейкин 15

IL-17 – интерлейкин 17

IL-10 – интерлейкин- 10

IL-2 – интерлейкин-2

IL-8 – интерлейкин-8

Max EP – (Maximum Expiratory Pressure) максимальное экспираторное давление

Max IP – (Maximum Inspiratory Pressure) максимальное инспираторное давление

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

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

NF-κB – ядерный фактор κB

RITNFα (p55) – растворимый рецептор к фактору некроза опухоли альфа

SNIP – (Sniff Nasal Inspiratory Pressure) интраназальное давление

TGF-β – трансформирующий фактор роста- бета

TNF-α – фактор некроза опухоли альфа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С. Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике / С. Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 12–17.
2. Активация регенеративного потенциала легочной ткани при тяжелой внебольничной пневмонии / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. С. Лебедева, Е. В. Волчкова // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 24–28.
3. Александрова, Н. П. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления / Н. П. Александрова, И. С. Бреслав // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 2. – С. 103–111.
4. Александрова, Н. П. Цитокины и резистивное дыхание / Н. П. Александрова // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 2. – С. 119–129.
5. Аржаных, Я. В. Оценка уровня эндогенной интоксикации у больных крупозной внебольничной пневмонией / Я. В. Аржаных, В. О. Золотухин, А. В. Макеева // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 263–265.
6. Биличенко, Т. Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т. Н. Биличенко, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 22–26.
7. Бородин, Е. А. Биохимия эндотоксикоза. механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких : монография / Е. А. Бородин, Е. В. Егоршина, В. П. Самсонов. – Благовещенск : АГМА, 2003. – 129 с.
8. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF- $\kappa$ B и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии / С. С. Бондарь, И. В. Терехов, В. С. Никифоров [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 61–65.

9. Влияние иммунизации противогриппозной вакциной на течение и исходы внебольничной пневмонии / С. В. Нарышкина, Л. В. Круглякова, Л. И. Бугаева, Л. Г. Нахамчен // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 40–45.

10. Влияние тренировки инспираторных мышц на их устойчивость к развитию утомления при интенсивных мышечных нагрузках / Н. Н. Тимофеев, М. О. Сегизбаева, Е. Н. Курьянович, Н. П. Александрова // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. – 2015. – № 3. – С. 91–101.

11. Внебольничная пневмония у людей молодого возраста: влияние статуса курения на субъективные симптомы и клеточный состав базального трахеобронхиального секрета / Т. П. Мамровская, В. А. Добрых, Т. К. Тен [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 39–43.

12. Волошин, Н. И. Особенности этиологии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Н. И. Волошин // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 3, № S1. – С. 52–55.

13. Выраженность эндогенной интоксикации при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы / И. И. Бадыков, Н. И. Попова, А. П. Годовалов [и др.] // Боткинские чтения - 2017, г. Санкт-Петербург, 11-12 мая 2017 г. : сб. тез. всероссийской науч.-практ. конф. / Правительство Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Российское научное медицинское общество терапевтов, Северо-Западное отделение Российской Академии наук [и др.] ; под ред. В. И. Мазурова. – СПб. : Человек и его здоровье, 2017. – С. 19–20.

14. Гельцер, Б. И. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности / Б. И. Гельцер, И. Г. Курпатов, В. Н. Котельников // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 12. – С. 1425–1433.

15. Гушин, М. О. Использование лейкоцитарных индексов при оценке тяжести интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией / М. О. Гушин // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 406–410.

16. Данилова, Г. А. Неинвазивный метод оценки функционального состояния дыхательных мышц / Г. А. Данилова, Н. П. Александрова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 30. Приложение.

17. Елисеев, А. О. Оценивание степени тяжести пациентов с внебольничной пневмонией с помощью шкалы CRB-65 / А. О. Елисеев, Э. В. Насибуллина // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № S1. – С. 38-42.

18. Елисеев, В. А. Комплексное лечение больных рецидивирующим бронхитом в фазе ремиссии : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.25 / Елисеев Владимир Александрович ; [ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Барнаул, 2015. – 52 с.

19. Зайцев, А. А. Внебольничная пневмония: современные клинические рекомендации / А. А. Зайцев, А. И. Синопальников, Е. В. Крюков // Военно-медицинский журн. – 2020. – Т. 341, № 4. – С. 26–37.

20. Зайцев, А. А. Практические рекомендации по ведению пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией / А. А. Зайцев, А. И. Синопальников // РМЖ. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 19–23.

21. Иванов, В. В. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / В. В. Иванов, Б. А. Чумак, М. А. Харитонов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 42–51.

22. Инфекционные осложнения послеоперационной раны при металлоостеосинтезе закрытых переломов длинных трубчатых костей / В. В. Писарев, С.

Е. Львов, В. В. Ошурков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 2 (48). – С. 14–19.

23. **Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста** / С. К. Зырянов, М. С. Ченкуров, М. А. Ивжиц [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 242–248.

24. Каменев, Л. И. Механотренажеры дыхательной мускулатуры в санаторно-курортной практике / Л. И. Каменев, О. Н. Борисова, Р. В. Купеев // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 2. – С. 165–170.

25. Караченова, А. М. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции: состояние и перспективы / А. М. Караченова, Е. Н. Романова // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С. 144–154.

26. Катчиева, П. Х. Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая картина внебольничных пневмоний в Карачаево-Черкесской республике / П. Х. Катчиева, М. Б. Узденов, С. М. Котелевец // Современная наука и инновации. – 2017. – № 1 (17). – С. 176–182.

27. Клебанов, Г. И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.

28. Клинико-рентгенологические особенности организующейся пневмонии (обзор литературы, собственные клинические наблюдения) / А. В. Леншин, Ю. М. Перельман, А. В. Ильин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 72. – С. 85–102.

29. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности программ вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в Амурской области / В. П. Колосов, Н. Л. Тезиков, О. П. Курганова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 8–14.

30. Клинические особенности внебольничной пневмонии при вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции / В. Ю. Мишланов, Е. П.

Кошурникова, А. В. Каткова [и др.] // The Scientific Heritage. – 2020. – № 43-1. – С. 39–43.

31. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.] ; Российское респираторное общество (РРО) ; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 13–48.

32. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 84–126.

33. Кобяков, И. В. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / И. В. Кобяков // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 3, № S1. – С. 86–89.

34. Кожанов, А. Г. Оценка силы дыхательных мышц в ранние сроки после торакальных вмешательств / А. Г. Кожанов, В. А. Копаев, Б. И. Гельцер // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 75. – С. 32–39.

35. Комплексное лечение больных внебольничной пневмонией / Н. Е. Чернеховская, И. Ю. Коржева, И. М. Мальцева, А. В. Поваляев // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 24–30.

36. Кондратьева, Т. В. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы / Т. В. Кондратьева, А. А. Зайцев // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 34–39.

37. Конопля, Е. Н. Иммунные и метаболические параметры плазмы крови и эритроцитов у больных внебольничной пневмонией на фоне стандартного лечения / Е. Н. Конопля, Д. В. Поляков // Человек и его здоровье. – 2018. – № 3. – С. 38–46.



38. Костюнина, Д. С. Миостатин: двадцать лет спустя / Д. С. Костюнина, А. Д. Иванова, О. В. Смирнова // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 1. – С. 99–114.
39. Круглякова, Л. В. Амбулаторная пульмонология в современных отечественных рекомендациях и исследованиях / Л. В. Круглякова, Л. И. Бугаева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 73. – С. 98–111.
40. Круглякова, Л. В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л. В. Круглякова, С. В. Нарышкина, А. Н. Одиреев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 120–134.
41. Круглякова, Л. В. Тяжелая внебольничная пневмония: диагностика и лечение (обзор литературы) / Л. В. Круглякова, С. В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 59. – С. 98–108.
42. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний различных локализаций / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 6. – С. 25–29.
43. Махмудов, Д. Ш. Пути улучшения исходов внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии / Д. Ш. Махмудов, М. Ю. Егорова // Теория и практика современной науки. – 2019. – № 2 (44). – С. 432–436.
44. Мещерякова, Н. Н. Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию Covid-19 (клинические примеры) / Н. Н. Мещерякова, А. С. Белевский, А. В. Кулешов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 715–724.
45. Никифоров, А. П. Активность ферментов сыворотки крови у мужчин и женщин при некоторых патологических состояниях / А. П. Никифоров // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – № 1. – С. 14–15.

46. Николаевский, Е. Н. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения тяжелой внебольничной пневмонии / Е. Н. Николаевский, Е. В. Сухова // Инновационная наука. – 2016. – № 12-4. – С. 176–178.

47. Новгородцева, Т. П. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» в биологических жидкостях / Т. П. Новгородцева, Э. А. Эндакова, В. И. Янькова. – Владивосток, 2003. – 80 с.

48. Особенности гемодинамики и клинического течения заболевания у больных тяжелой внебольничной пневмонией / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, В. С. Суряхин, И. О. Сиренова // Московская медицина. – 2019. – № 2 (30). – С. 60.

49. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации / Б. И. Гельцер, А. П. Ким, В. Н. Котельников, А. Б. Макаров // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 35–41.

50. Особенности клинической картины внебольничной пневмонии в зависимости от предупредительной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции / И. В. Шубин, В. Ю. Мишланов, А. Р. Хисамов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8 (176). – С. 73–78.

51. Островский, В. К. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций : монография / В. К. Островский, С. В. Макаров, Ю.М. Свитич // Ульяновский государственный университет. – Ульяновск, 2018. – 114 с.

52. Островский, В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации при злокачественных опухолях / В. К. Островский, Л. А. Кишенина, Н. С. Плаксина // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 567–570.

53. Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным магнитно-резонансной томографии при первичной диагностике и в ходе

лечения / В. Ю. Усов, Н. В. Нуднов, Г. А. Игнатенко [и др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 63–77.

54. Оценка резервных возможностей инспираторной мускулатуры человека с использованием индекса «напряжение – время» / М. О. Сегизбаева, Г. А. Данилова, С. Д. Солнушкин [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 112–120.

55. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний / Е. А. Кошкарина, О. В. Ковалишена, Н. В. Саперкин [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 21–29.

56. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Под общей ред. О. В. Зайратьянца. – Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с., ил.

57. Платонова, И. С. Морфологические изменения дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью дыхательной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Платонова, Ирина Семеновна ; [Лаб. патоморфологии НИИ пульмонологии С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. И. П. Павлова]. – СПб., 2003. – 18 с.

58. Пневмония: региональный опыт организации профилактических программ / А. Г. Чучалин, Г. Г. Онищенко, В. П. Колосов [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 87–92.

59. Прекина, В. И. Клинические особенности внебольничной пневмонии у взрослых / В. И. Прекина, К. С. Зайцева, А. Г. Кеняйкина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 61–65.

60. Пройодимость бронхов при внебольничной пневмонии / Ф. Ф. Тетенев, Т. С. Агеева, В. Ю. Даниленко [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 48–52.

61. Распространенность пневмоний, вызванных *chlamydomphila pneumoniae* и *mycoplasma pneumoniae*, у военнослужащих срочной службы / А.

С. Рудой, С. М. Метельский, А. А. Бова [и др.] // Военная медицина. – 2019. – № 2 (51). – С. 14–18.

62. Региональные особенности течения пневмоний на современном этапе / Ф. А. Кучмезова, М. Я. Шабатукова, Р. М. Арамисова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, №1-2. – С. 33–37.

63. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей / Б. И. Гельцер, К. И. Шахгельдян, И. Г. Курпатов, В. Н. Котельников // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, № 9. – С. 1065–1074.

64. Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии / С. С. Бондарь, И. В. Терехов, В. С. Никифоров [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 138–140.

65. Роль цитокинов тучных клеток в сокращении мышцы нижних дыхательных путей / П. П. Блажевич, С. Е. Скамьянова, О. Е. Смирнова [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 44-7. – С. 46–49.

66. *Романова Е.Н., Говорин А.В., Лукьянов С.А., Горбунов В.В., Сепп А.В.* Повреждение мышечной ткани у больных гриппом А/Н1N1/09, осложненным пневмонией. Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 4. С. 49-53.

67. Савченко, А. А. Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией / А. А.Савченко, Ю. И. Гринштейн, А. С. Дробышева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 167–174.

68. Саргсян, М. В. Некоторые аспекты нарушения адаптации молодого организма при внебольничных пневмониях / М. В. Саргсян // Медицинские новости. – 2019. – № 4 (295). – С. 80–82.

69. Свободнорадикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии / О. Р. Науширванов, Р. Х.

Нигматуллин, З. З. Кутуев, А. М. Мирхайдаров // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 28–32.

70. Сегизбаева, М. О. Влияние тренировки с использованием дыхательного тренажера elevation training mask 2.0 на функциональный резерв респираторной мускулатуры / М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 6. – С. 59–66.

71. Сегизбаева, М. О. Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных / М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 2. – С. 115–127.

72. Сегизбаева, М. О. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей / М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 6. – С. 683–689.

73. Секреторная функция скелетных мышц: механизмы продукции и физиологические эффекты миокинов / Л. В. Капилевич, А. В. Кабачкова, А. Н. Захарова [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47, № 2. – С. 7–26.

74. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 16–22.

75. Синопальников, А. И. Американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (РРО/МАКМАХ, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: два взгляда на актуальную проблему / А. И. Синопальников // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 22–27.

76. Синопальников, А. И. Ведение больных внебольничной пневмонией в амбулаторных условиях / А. И. Синопальников // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 10. – С. 8–18.

77. Синопальников, А. И. Рекомендации ats/idsa-2019 по ведению взрослых больных внебольничной пневмонией: 12 лет спустя / А. И. Синопальников // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 5. – С. 38–45.

78. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / В. В. Салухов,

М. А. Харитонов, В. В. Иванов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 1 (69). – С. 45–52.

79. Создание прогностической модели для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии / Ю. А. Рогожкина, Т. А. Мищенко, Л. М. Малишевский [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №71. – С. 45–50.

80. Соломенников, А. В. Прогностическое значение оценки эндогенной интоксикации в определении риска послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком толстой кишки / А. В. Соломенников, Э. Г. Топузов, И. В. Станциц // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 27–32.

81. Сомов, Д. А. Значение мышечного дисбаланса для разработки лечебной гимнастики у больных пневмонией / Д. А. Сомов, М. Р. Макарова, И. Н. Макарова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92, № 3. – С. 7–10.

82. Соодаева, С. К. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева, И. А. Климманов, Л. Ю. Никитина // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 262–273.

83. Сравнительный анализ использования высокопоточной и традиционной оксигенотерапии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией / И. Н. Грачев, В. И. Шаталов, А. Г. Климов [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова. – 2020. – №3. – С. 95–103.

84. Сухоруков, В. П. Интегральные гематологические индексы как критерии тяжести и эффективности терапии преэклампсии / В. П. Сухоруков, С. А. Дворянский, Д. В. Попов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 11. – С. 47–50.

85. Торчинова, Р. З. Внебольничная пневмония. этиологические факторы и клинико-патологоанатомический анализ / Р. З. Торчинова, Д. А. Карапетян // Молодой ученый. – 2019. – № 24 (262). – С. 39–41.

86. Тяжелое поражение дыхательной мускулатуры при полимиозите / Е. Н. Скрябина, Н. А. Магдеева, И. Ф. Мелехина, О. Л. Александрова // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 53–57.

87. Ультроструктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии / В. Н. Котельников, А. А. Карпенко, А. П. Ким, Б. И. Гельцер // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 53–60.

88. Фатальная тяжелая внебольничная пневмония: факторы риска, особенности течения и ошибки ведения пациентов в условиях стационара / Л. Б. Постникова, П. Ф. Климкин, М. В. Болдина [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 42–49.

89. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19–34.

90. Физическая реабилитация при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 / М. Р. Макарова, Н. П. Лямина, Д. А. Сомов [и др.]. – М., 2020. – 84 с.

91. Характеристика окислительного метаболизма эритроцитов больных внебольничной пневмоний / Л. А. Демидчик, Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотова-Лучанский [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 3-2 (109). – С. 26–28.

92. Чучалин, А. Г. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов // Терапевтический архив. – 1988. – Т. 60, № 7. – С. 126–131.

93. Шепелин, А. П. Этиологическая диагностика внебольничных пневмоний / А. П. Шепелин, А. Р. Мелкумян, Л. В. Домотенко // Справочник заведующего КДЛ. – 2020. – № 8. – С. 33–45.

94. Щанкин, А. А. Связь конституции человека с физиологическими функциями : монография / А. А. Щанкин. – М.-Берлин : Директ-Медиа, 2015. – 105 с.

95. ЭМГ-анализ утомления разных групп инспираторных мышц человека при тяжелых физических нагрузках / М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова, Н. Н. Тимофеев, Е. Н. Курьянович // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5. – С. 898–902.

96. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин / П. В. Куликов, С. Д. Жоголев, Р. М. Аминев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 116–123.

97. Этиологические и иммунологические особенности инфекций нижних дыхательных путей / Г. А. Мавзютова, О. З. Кузовкина, Г. А. Галиева [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. – № 3. – С. 10.

98. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / И. А. Захаренков, С. А. Рачина, Н. Н. Дехнич [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №1. – С. 36–42.

99. Activation of respiratory muscles during respiratory muscle training / S. Walterspacher, F. Pietsch, D. J. Walker [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2018. – Vol. 247. – P. 126–132.

100. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortal / A. Ramirez, T. L. Wiemken, P. Peyrani [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 6, № 11. – P. 1806–1812.

101. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha / S. Jäger, C. Handschin, J. St-Pierre [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2007. – Vol. 104, № 29. – P. 12017–12022.

102. Assessment of respiratory muscle weakness in subjects with neuromuscular / M. J. P. Oliveira, P. Rodrigues, F. Firmino-Machado [et al.] // Dis. Respir. Care. – 2018. – Vol. 63, № 10. – P. 1223–1230.



103. Augmented gene expression triggered by Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibition: Role of Ca<sup>2+</sup>-mediated and -independent excitation-transcription coupling / L. V. Smolyaninova, S. V. Koltsova, S. V. Sidorenko, S. N. Orlov // *Cell Calcium*. – 2017. – Vol. 68. – P. 5–13.
104. Barnes, P. J. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Rev. J Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 16–27.
105. Barreiro, E. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / E. Barreiro, J. Gea // *Chron. Respirat. Dis.* – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 297–311.
106. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease / M. Maddocks, S. S. C. Kon, S. E. Jones [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 34, № 6. – P. 1245–1250.
107. Bodine, S. C. Glucocorticoids and skeletal muscle / S. C. Bodine, J. D. Furlow // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 872. – P. 145–176.
108. Chlif, M. Effect of aerobic exercise training on ventilatory efficiency and respiratory drive in obese subjects / M. Chlif, A. Chaouachi, S. Ahmaidi // *Respir. Care*. – 2017. – Vol. 62, № 7. – P. 936–946.
109. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology / D. E. O'Donnell, P. Laveneziana, K. Webb, J. A. Neder / *Clin. Chest Med.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 51–69.
110. Combination of inspiratory and expiratory muscle training in same respiratory cycle versus different cycles in COPD patients: a randomized trial / W. Xu, R. Li, L. Guan [et al.] // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 225.
111. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders / A. Faisal, B. J. Alghamdi, C. E. Ciavaglia [et al.] // *Am. J. Respir. Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 299–309.
112. Community-acquired pneumonia / M. Hecker, N. Sommer, K. Tello [et al.] // *Intensivmed Notfmed*. – 2018. – Vol. 113, № 4. – P. 313–324.

113. Contracting C2C12 myotubes release CCL2 in an NF- $\kappa$ B-dependent manner to induce monocyte chemoattraction / S. Miyatake, P. J. Bilan, N. J. Pilon, A. Klip // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 310, № 2. – P. E160–E170.
114. Dassios, T. G. Maximum rate of pressure development and maximal relaxation rate of respiratory muscles in patients with cystic fibrosis / T. G. Dassios, S. Doudounakis, G. Dimitriou // *Respiratory Care.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 474–481.
115. Datta, N. S. Muscle-bone and fat-bone interactions in regulating bone mass: do PTH and PTHrP play any role? / N. S. Datta // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 389–400.
116. Degens, H. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction. From evidence to mechanisms / H. Degens, G. Gayan-Ramirez, W. H. van Hees // *Am. J. Respiratory Critical Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 6. – P. 620–625.
117. Diaphragm dysfunction in critical illness / G. S. Supinski, P. E. Morris, S. Dhar, L. A. Callahan // *Chest.* – 2018. – Vol. 153, № 4. – P. 1040–1051.
118. Discovery of a highly potent glucocorticoid for asthma treatment / Y. He, J. Shi, Yi W. [et al.] // *Cell Discov.* – 2016. – Vol. 2. – P. 15051.
119. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? / C. Fermoselle, R. Rabinovich, P. Ausin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 851–862.
120. Dulhunty, A. F. Core skeletal muscle ryanodine receptor calcium release complex / A. F. Dulhunty, L. Wei-LaPierre, M. G. Casarotto [et al.] // *Clin. Exp.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 3–12.
121. Eccentric ergometer training promotes locomotor muscle strength but not mitochondrial adaptation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease / N. J. MacMillan, S. Kapchinsky, Y. Konokhova [et al.] // *Frontiers Physiology.* – 2017. – Vol. 8, № 114. – P. 1–14.
122. Effect of physical activity and parameters of body stature and body composition on respiratory muscle strength in healthy young males: an observational

study / B. P. Gadhavi, J. D. Solanki, H. B. Mehta [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Physiol.* – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 87–91.

123. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals / S. K. Illi, U. Held, I. Frank, C. M. Spengler // *Sport. Med.* – 2012. – Vol. 42, № 8. – P. 707–724.

124. Effectiveness of the muscle energy technique on respiratory muscle strength and endurance in patients with fibromyalgia / S. C. Uysal, E. H. Tüzün, L. Eker, E. Angın // *J. Back. Musculoskelet Rehabil.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 411–419.

125. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children / S. Blüher, G. Panagiotou, D. Petroff [et al.] // *Obesity.* – 2014. – Vol. 22, № 7. – P. 1701–1708.

126. Effects of aerobic training combined with respiratory muscle stretching on the functional exercise capacity and thoracoabdominal kinematics in patients with COPD: a randomized and controlled trial / J. T. Wada, E. Borges-Santos, D. C. Porras [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 2691–2700.

127. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men / A. H. Ramsook, Y. Molgat-Seon, M. R. Schaeffer [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2017. – Vol. 122, № 5. – P. 1267–1275.

128. Effects of targeting disease and medication management interventions towards patients with COPD / J. F. M. van Boven, A. G. G. Stuurman-Bieze, E. G. Hiddink, M. J. Postma // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 229–239.

129. Electrical pulse stimulation of cultured human skeletal muscle cells as an in vitro model of exercise / I. Rudberg, I. F. Halle, A. C. Rustan [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e33203.

130. Elkins, M. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review / M. Elkins, R. Dentice // *J. Physiother.* – 2015. – Vol. 61, № 3. – P. 125–134.

131. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise / P. Laveneziana, A. Albuquerque, A. Aliverti [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 6. – P. 1801214.

132. Evaluation of the effectiveness of a home-based inspiratory muscle training programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease using multiple inspiratory muscle tests / D. Nikolettou W. D. C. Man, N. Mustafa [et al.] // *Disabil Rehabil.* – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 250–259.

133. Excitation-contraction coupling and excitation-transcription coupling in blood vessels: their possible interaction in hypertensive vascular remodeling:review / E. Misarkova, M. Behuliak, M. Bencze, J. Zicha // *Physiol. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 2. – P. 173–191.

134. Exercise training increases respiratory muscle strength and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory muscle weakness / K. L. Chiu, P. C. Hsieh, C. W. Wu [et al.] // *Heart Lung.* – 2020. – Vol.49, № 5. – P. 556–563.

135. Flaminiano, L. E. Respiratory muscle testing / L. E. Flaminiano, B. R. Celli // *Clin. Chest. Med.* – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 661–677.

136. Four weeks of inspiratory muscle training improves self-paced walking performance in overweight and obese adults: a randomised controlled trial / A. M. Edwards, G. P. Maguire, D. Graham [et al.] // *J. Obes.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 918202.

137. Gea, J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD / J. Gea, A. Agustí, J. Roca // *J. Applied Physiology.* – 2013. – Vol. 114, № 9. – P. 1222–1234.

138. Gene expression is differentially regulated in skeletal muscle and circulating immune cells in response to an acute bout of high-load strength exercise / G. O. Gjevestad, H. Hamarsland, T. Raastad [et al.] // *Genes Nutr.* – 2017. – Vol. 12. – P. 8.

139. Global mRNA sequencing of human skeletal muscle: search for novel exercise-regulated myokines / S. Pourteymour, K. Eckardt, T. Holen [et al.] // *Mol. Metab.* – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 352–365.

140. Henriksen, T. Myokines in myogenesis and health / T. Henriksen, C. Green, B. K. Pedersen // *Recent. Pat. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 167–171.
141. Hess, H. Respiratory muscle training effects on performance in hypo- and hyperbaria / H. Hess, D. Hostler // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* – 2018. – Vol. 89, № 11. – P. 996–1001.
142. Hilton, N. Respiratory muscle training for cystic fibrosis / N. Hilton, A. S.-Moya // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 5, № 5. – CD006112.
143. Iizuka, K. Skeletal muscle is an endocrine organ / K. Iizuka, T. Machida, M. Hirafuji // *J. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 125, № 2. – P. 125–131.
144. Inspiratory muscle training and exercise versus exercise alone for asthma / E. Gimeno-Santos, G. A. Fregonezi, R. Torres-Castro [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 9. – CD011794.
145. Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD / D. Dellweg, K. Reissig, E. Hoehn [et al.] // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 123. – P. 116–123.
146. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic / G. O. Gjevestad, H. Hamarsland, T. Raastad [et al.] // *Genes Nutr.* – 2017. – Vol. 12. – P. 8.
147. Inspiratory muscle training improves intercostal and forearm muscle oxygenation in patients with chronic heart failure: evidence of the origin of the respiratory metaboreflex 8 / A. M. Moreno, A. C. Toledo-Arruda, J. S. Lima [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2017. – Vol. 23, № 9. – P. 672–679.
148. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome / J. Y. Huh, A. Siopi, V. Mougios [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 453–457.
149. Myokine IL-15 regulates the crosstalk of co-cultured porcine skeletal muscle satellite cells and preadipocytes / Y. Li, F. Li, B. Lin [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 7543–7553.

150. Jaitovich, A. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What We know and can do for our patients / A. Jaitovich, E. Barreiro // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 2. – P. 175–186.

151. Kaminsky, D. The netter collection of medical illustrations: respiratory system / D. Kaminsky. – 2 revised ed. – Elsevier Science, 2011. – Vol. 3. – 344 p. – (Netter green book collection).

152. Lumb, A. B. Nunn's applied respiratory physiology : eBook / A. B. Lumb. – Edinburgh, London, New York, Churchill, Livingstone : Elsevier Health Sciences, 2016. – 8-th Edition. – 568 p.

153. Magder, S. Heart-Lung interaction in spontaneous breathing subjects: the basics / S. Magder // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 18. – P. 348.

154. Maximal inspiratory pressure: does the choice of reference values matter? / A. Rodrigues, M. L. Da Silva, D. C. Berton [et al.] // *Chest.* – 2017. – Vol. 152, № 1. – P. 32–39.

155. Mechanical properties of respiratory muscles / G. C. Sieck, L. F. Ferreira, M. B. Reid, C. B. Mantilla // *Comprehensive Physiology.* – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 1533–1567.

156. Mechanisms, measurement and management of exertional dyspnoea in asthma / J. Weatherald, M. D. Lougheed, C. Taillé, G. Garcia // *Eur. Respiratory Rev.* – 2017. – Vol. 26, № 144. – P. 170015.

157. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting / S. Ciciliot, A. C. Rossi, K. A. Dyar [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 45, № 10. – P. 2191–2199.

158. Muscle weakness in a *S. pneumoniae* sepsis mouse model / E. Witteveen, L. Wieske, E. Manders [et al.] // *J. Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 9.

159. Muscle-derived expression of the chemokine CXCL1 attenuates diet-induced obesity and improves fatty acid oxidation in the muscle / L. Pedersen, C. H. Olsen, B. K. Pedersen [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302, № 7. – P. 831–840.

160. Myostatin/activin blocking combined with exercise reconditions skeletal muscle expression profile of mdx mice / H. Kainulainen, K. G. Papaioannou, M. Silvennoinen [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 399. – P. 131–142.

161. Panagiotou, M. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease / M. Panagiotou, V. Polychronopoulos, C. Strange // *Chron. Respirat. Dis.* – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 162–172.

162. Pedersen, B. K. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ / B. K. Pedersen, M. A. Febbraio // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8, № 8. – P. 457–465.

163. Pierce, J. R. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis / J. R. Pierce, J. M. Maples, R. C. Hickner // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 308, № 12. – P. 1131–1139.

164. Polkey, M. I. Respiratory muscle assessment in clinical practice / M. I. Polkey // *Clin. Chest Med.* – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 307–315.

165. Preliminary study: comparative effects of lung volume therapy between slow and fast deep-breathing techniques on pulmonary function, respiratory muscle strength, oxidative stress, cytokines, 6-minute walking distance, and quality of life in persons with COPD / J. Leelarungrayub, R. Puntumetakul, T. Sriboonreung [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 3909–3921.

166. Raschke, S. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise / S. Raschke, J. Eckel // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 320724.

167. Recommendations for respiratory muscle testing / H. J. Kabitz, S. Walterspacher, U. Mellies [et al.] // *Pneumologie.* – 2014. – Vol. 68, № 5. – P. 307–314.

168. Relation between upper-limb muscle strength with exercise capacity, quality of life and dyspnea in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease / D. Kaymaz, İ. C. Candemir, P. Ergün [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 1257–1263.

169. Respiratory muscle training increases respirator muscle strength and reduces respiratory complications after stroke: a systematic review / K. K. Menezes, L. R. Nascimento, L. Ada [et al.] // *J. Physiother.* – 2016. – Vol. 62, № 3. – P. 138–144.

170. Respiratory muscle fatigue following exercise in patients with interstitial lung disease / D. Elia, J. L. Kelly, D. Martolini [et al.] // *Respiration.* – 2013. – Vol. 85, № 3. – P. 220–227.

171. Respiratory muscle function and exercise limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review / N. Charususin, S. Dacha, R. Gosselink [et al.] // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 67–79.

172. Respiratory muscle function in interstitial lung disease / S. Walterspacher, D. Schlager, D. J. Walker [et al.] // *Eur. Respiratory J.* – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 211–219.

173. Respiratory muscle testing in amyotrophic lateral sclerosis: a practical approach / P. G. F. Sferrazza, G. M. Pellegrino, H. Shaikh [et al.] // *Minerva Med.* – 2018. – Vol. 109, № 6, Suppl 1. – P. 11–19.

174. Respiratory muscle training improves functional outcomes and reduces fatigue in patients with myasthenia gravis: a single-center hospital-based prospective study / C.-W. Hsu, H.-C. Lin, W.-C. Tsai [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – Article ID: 2923907. – 8 p.

175. Respiratory muscle training in stroke patients with respiratory muscle weakness, dysphagia, and dysarthria – a prospective randomized trial / M. Y. Liaw, C. H. Hsu, C. P. Leong [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 10. – P. e19337.

176. Respiratory muscle weakness increases dead-space ventilation ratio aggravating ventilation-perfusion mismatch during exercise in patients with chronic heart failure / N. Hamazaki, T. Masuda, K. Kamiya [et al.] // *Respirology.* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 154–161.

177. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction / M. Fernandes, A. Cukier, N. Ambrosino [et al.] // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 209–216.



178. Safety and efficacy of inspiratory muscle training for preventing adverse outcomes in patients at risk of prolonged hospitalization / B. R. V. Jr. Nepomuceno, M. S. Barreto, N. C. Almeida [et al.]. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 626–654.
179. Santana, P. V. A respiratory muscles in COPD: be aware of the diaphragm / P. V. Santana, A. L. P. de Albuquerque // *J. Brasileiro Pneumologia*. – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 1–2.
180. Schreiber, T. Respiratory muscle involvement in sarcoidosis / T. Schreiber, W. Windisch // *Expert. Rev. Respiratory Med.* – 2018. – Vol. 12, № 7. – P. 545–548.
181. Sharp, J. T. Mechanical and electrical properties of respiratory muscle / J. T. Sharp, R. E. Hyatt // *Compr. Physiol.* – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 1553–1567.
182. Sheel, A. W. Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: implications for muscle fatigue / A. W. Sheel, R. Boushel, J. A. Dempsey // *J. Appl. Physiol* (1985). – 2018. – Vol. 125, № 3. – P. 820–831.
183. Shei R. J. J. Recent advancements in our understanding of the ergogenic effect of respiratory muscle training in healthy humans: a systematic review / R. J. J. Shei // *Strength. Cond. Res.* – 2018. – Vol. 32, № 9. – P. 2665–2676.
184. Single- and multiple-set resistance training improves skeletal and respiratory muscle strength in elderly women / O. Abrahim, R. P. Rodrigues, V. C. Nascimento [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1775–1782.
185. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia / S. B. Heymsfield, M. C. Gonzalez, J. Lu [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2015. – Vol. 74, № 4. – P. 355–366.
186. Taylor, B. J. Respiratory muscle weakness in patients with heart failure: time to make it a standard clinical marker and a need for novel therapeutic interventions? / B. J. Taylor, T. S. Bowen // *J. Card. Fail.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 217–218.
187. The effects of five days of intensive preoperative inspiratory muscle training on postoperative complications and outcome in patients having cardiac

surgery: a randomized controlled trial / X. Chen, L. Hou, Y. Zhang [et al.] // *Clin. Rehabil.* – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 913–922.

188. The relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in tuberculosis: a case-control study / E. C. Skupien, T. K. Lazzari, S. E. Coutinho, D. R. Silva // *Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 12, № 11. – P. 2559–2565.

189. V2a neurons constrain extradiaphragmatic respiratory muscle activity at rest / V. N. Jensen, K. Seedle, S. M. Turner [et al.] // *eNeuro.* – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 1–18.

190. Verschakelen, J. Diseases of the chest wall, pleura, and diaphragm / J. Verschakelen, P. Vock // *Diseases Heart Chest Breast.* – 2015. – 2007. – P. 99–103.

191. Weaning failure and respiratory muscle function: what has been done and what can be improved? / A. F. Magalhães, C. A. Camillo, D. Langer [et al.] // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 134. – P. 54–61.