

## Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации

Б.И. Гельцер, А.А. Дей, И.Н. Титоренко, В.Н. Котельников

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

### Резюме

**Цель.** Оценить силу дыхательных мышц (ДМ) у больных внебольничной пневмонией (ВП) с различной тяжестью эндогенной интоксикации (ЭИ).

**Материалы и методы.** В стационаре обследованы 78 мужчин в возрасте 18–26 лет с ВП. Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 56 (72%) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (28%). Тяжесть ЭИ верифицировали с использованием индексов интоксикации: гематологического (ГПИ), лейкоцитарного (ЛИИ), ядерного (ЯИИ) и индекса Кребса. В сыворотке крови методом спектрофотометрии определяли молекулы средней массы (МСМ), а методом иммуноферментного анализа – концентрацию интерлейкина (ИЛ)-10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Силу ДМ измеряли на аппарате Micro RPM (Care Fusion, Великобритания). Определяли максимальное экспираторное (Maximum Expiratory Pressure – МЕР), максимальное инспираторное (Maximum Inspiratory Pressure – МИР) давление в ротовой полости, максимальную скорость его подъема на вдохе и выдохе (Maximal Rate of Pressure Development – МRPDвд, МRPDвыд), интраназальный SNIP-тест. Статистическая обработка выполнялась с помощью описательных статистик, теста Манна–Уитни, корреляционного и кластерного анализа.

**Результаты.** Выделено 3 кластера ЭИ, соответствующие ее легкой, умеренной и тяжелой степени. Первый кластер представлен только больными НВП, 2-й – НВП и ТВП, а третий – ТВП. В разгар заболевания у больных 1-го кластера преобладала дисфункция экспираторных ДМ, а во 2 и 3-м – инспираторных, включая диафрагму. При ЭИ тяжелой степени уровень фактически измеренных величин МИР и SNIP (Sniff Nasal Inspiratory Pressure) составлял 68 и 58% от должных. Установлены достоверные отрицательные корреляции ЛИИ, ГПИ, МСМ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 с МЕР, МRPDвд, МИР и SNIP. У реконвалесцентов 1-го кластера сохранялась дисфункция только экспираторных ДМ, а во 2 и 3-м – экспираторных и инспираторных.

**Заключение.** Развитие дисфункции ДМ при ВП ассоциируется с влиянием факторов ЭИ. Полученные результаты могут быть использованы в программах персонализированной реабилитации.

*Ключевые слова:* сила дыхательных мышц, внебольничная пневмония, эндогенная интоксикация.

*Для цитирования:* Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000372

## Comparative analysis of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia with different severity of endogenous intoxication

B.I. Geltser, A.A. Dej, I.N. Titorenko, V.N. Kotelnikov

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

**Aim.** To assess the strength of the respiratory muscles in patients with community-acquired pneumonia (CAP) with varying severity of endogenous intoxication.

**Materials and methods.** In the hospital, 78 men aged 18–26 years with CAP were examined. CAP was diagnosed in 56 (72%) patients, severe CAP in 22 (28%). The severity of endogenous intoxication was verified using intoxication indices: hematological index of intoxication (HII), leukocyte index of intoxication (LII), nuclear index of intoxication (NII) and Krebs index. Middleweight molecules (MWM) was determined by spectrophotometry in the serum and the concentration of interleukin (IL)-10 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) by ELISA. The strength of the respiratory muscles was measured on the device Micro RPM (Care Fusion, Great Britain). The maximum expiratory pressure (MEP), inspiratory pressure (MIP) in the oral cavity, the Maximal Rate of Pressure Development (MRPD) during inhalation (MRPDin) and exhalation (MRPDex), and intranasal test (SNIP) were determined. Statistical processing was performed using descriptive statistics, Mann–Whitney test, correlation and cluster analysis.

**Results.** Three clusters of endogenous intoxication corresponding to mild, moderate and severe degree were identified. The first cluster was represented only by patients with mild CAP, the second – mild CAP and severe CAP, and the third – severe CAP. Dysfunction of the expiratory respiratory muscles prevailed during the height of the disease in patients with the first cluster, and in the second and third inspiratory, including the diaphragm. The level of actually measured values of MIP and SNIP was 68% and 58% of those due to severe endogenous intoxication. Significant negative correlations were established LII, HII, MWM, TNF- $\alpha$ , IL-10 с MEP, MRPDex, MIP и SNIP. Respiratory muscle dysfunction remained only expiratory respiratory muscles in convalescents of the first cluster, and expiratory and inspiratory muscles of the second and third cluster.

**Conclusion.** The development of respiratory muscle dysfunction in CAP is associated with the influence of endogenous intoxication factors. The results can be used in personalized programs of rehabilitation.

*Keywords:* respiratory muscle strength, community-acquired pneumonia, endogenous intoxication.

*For citation:* Geltser B.I., Dej A.A., Titorenko I.N., Kotelnikov V.N. Comparative analysis of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia with different severity of endogenous intoxication. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000372

ВП – внебольничная пневмония  
 ГПИ – гематологический показатель интоксикации  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДМ – дыхательные мышцы  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИК – индекс Крепса  
 ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
 Me – медиана  
 МСМ – молекулы средней массы  
 НВП – нетяжелая ВП  
 ТВП – тяжелая ВП  
 ФНО – фактор некроза опухоли

ЭИ – эндогенная интоксикация  
 ЯИИ – ядерный индекс интоксикации  
 МЕР (Maximal Expiratory Pressure) – максимальное экспираторное давление  
 МIP (Maximal Inspiratory Pressure) – максимальное инспираторное давление  
 MRPD (Maximal Rate of Pressure Development) – максимальная скорость подъема экспираторного и инспираторного давления в ротовой полости  
 MRPD<sub>вд</sub> – MRPD на вдохе  
 MRPD<sub>выд</sub> – MRPD на выдохе  
 SNIP (Sniff Nasal Inspiratory Pressure) – интраназальное давление

Эндогенная интоксикация (ЭИ) является облигатным признаком большинства инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе внебольничной пневмонии (ВП). Патологические механизмы ЭИ при ВП связаны с бактериальной агрессией и стремительным накоплением в биологических средах микробных токсинов, продуктов избыточного протеолиза, оксидативного и нитрозативного стресса и других провоспалительных медиаторов. Указанные изменения обычно развиваются на фоне несоответствия между чрезмерным нарастанием концентрации токсических субстанций и способностью систем детоксикации организма их нейтрализовать и элиминировать [1]. Как показывает клиническая практика, у большинства больных ВП в разгар заболевания доминируют проявления синдрома ЭИ, которые иногда маскируют симптомы альвеолярного воспаления, что в ряде случаев является причиной ее поздней диагностики. Эти случаи чаще фиксируются при нетяжелой ВП (НВП), тогда как при тяжелой форме заболевания (ТВП) преобладают проявления дыхательной недостаточности, а симптомы ЭИ лишь дополняют клиническую картину легочного воспаления [2]. Для оценки тяжести ЭИ нередко используют различные гематологические индексы, отражающие реактивность гранулоцитарной системы крови и ее способность противодействовать патогенной нагрузке. К ним относят лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и ядерный (ЯИИ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ), индекс Крепса (ИК) и некоторые другие. Универсальными маркерами тяжести ЭИ являются также молекулы средней массы (МСМ) и некоторые показатели иммунного статуса [1].

Дыхательные мышцы (ДМ) служат эффекторным звеном в сложной структуре регуляции дыхания и обеспечивают в качестве респираторной «помпы» легочную вентиляцию в соответствии с текущими потребностями организма. Сила ДМ относится к важнейшим индикаторам их функционального состояния, а ее исследование получает все большее распространение в клинической практике в качестве дополнительного инструмента для комплексной оценки респираторных функций [3–5]. В литературе представлены лишь единичные работы, в которых анализируется функциональный статус ДМ у больных ВП [6]. При этом влияние на него факторов ЭИ остается до конца не изученным.

**Цель исследования** – сравнительная оценка силы ДМ у больных ВП с различной тяжестью ЭИ.

#### Сведения об авторах:

Дей Александра Анатольевна – аспирант Школы биомедицины. ORCID: 0000-0003-2626-412X

Титоренко Игорь Николаевич – аспирант Школы биомедицины. ORCID: 0000-0002-1926-5274

Котельников Владимир Николаевич – д.м.н., проф., департамента клинической медицины Школы биомедицины. ORCID: 0000-0001-5830-1322

## Материалы и методы

В исследование включены 78 мужчин в возрасте 18–26 лет с медианой (Me) 19,8 года и 95% доверительным интервалом – ДИ (19; 23), находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях 439-го Военного госпиталя МО РФ и 1477-го Военно-морского клинического госпиталя МО РФ по поводу ВП. Диагноз ВП во всех случаях устанавливали по результатам клинико-рентгенологических, лабораторных и микробиологических исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества [7]. НВП диагностирована у 56 (72%) больных, ТВП – у 22 (28%). Для больных НВП было характерным наличие преимущественно односторонней субсегментарной воспалительной инфильтрации легочной ткани. У больных ТВП фиксировали наличие полисегментарных, долевого или бидолевого инфильтрата в одном или обоих легких. Этиологическая структура ВП была представлена *Streptococcus pneumoniae* – 57,4%; *Haemophilus influenzae* – 23,4%, *Mycoplasma pneumoniae* – 13,4%, *Chlamydia pneumoniae* – 5,8%. Лечение больных проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, средние сроки госпитализации составили 15,8±0,37 дня.

Тяжесть ЭИ верифицировали с использованием гематологических индексов (ЛИИ, ЯИИ, ИК, ГПИ), которые рассчитывали по показателям расширенной лейкограммы [1]. МСМ определяли методом спектрофотометрии в депротеинизированной сыворотке. Концентрацию интерлейкина (ИЛ)-10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R&D Diagnostics Inc. Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографе Spirolab III (Италия). Измерение силы ДМ осуществляли путем регистрации максимальных статических давлений на уровне полости рта и носа при «закрытых» дыхательных путях на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания) на 1–3-й день заболевания и перед выпиской из стационара. Определяли максимальное инспираторное (MIP – Maximum Inspiratory Pressure), максимальное экспираторное (MEP – Maximum Expiratory Pressure) и интраназальное (SNIP – Sniff Nasal Inspiratory Pressure) давление. MIP и SNIP характеризуют силу инспираторных, а MEP – экспираторных мышц. Тесная корреляция SNIP со значениями трансдиафрагмального давления позволяет относить данный показатель к маркерам функциональной активности диафрагмы [3]. С помощью дополнительного программного обеспечения PUMA (Micro Medical, Великобритания) определяли максимальную скорость

#### Контактная информация:

Гельцер Борис Израилевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., директор департамента клинической медицины Школы биомедицины. E-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru; ORCID: 0000-0002-9250-557X

Таблица 1. Значения индикаторов ЭИ в отдельных кластерах (Me, 95% ДИ)

Показатели	Контроль (n=45)	Кластер (n=38)	2-й кластер (n=24)	3-й кластер (n=16)	p
ЛИИ, усл. ед.	1,3 [1,1; 1,4]	1,6 [1,5; 2]	2,8 [2,6; 3]	8,4 [8; 8,6]	$p_{0,1}=0,036$ $p_{0,2,3}<0,0001$
ЯИИ, усл. ед.	0,08 [0,05; 0,1]	0,11 [0,09; 0,12]	0,3 [0,25; 0,34]	0,7 [0,68; 0,73]	$p_{0,1}=0,034$ $p_{0,2,3}<0,0001$
ГПИ, усл. ед.	0,74 [0,4; 0,8]	2,4 [2,1; 2,5]	3,8 [3,5; 4]	5,2 [4,8; 5,3]	$p_{0,1}=0,00015$ $p_{0,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,002$ $p_{2,3}<0,0001$
ИК, усл. ед.	1,8 [1,6; 1,9]	1,9 [1,7; 2]	2,4 [2,1; 2,7]	4,3 [4; 4,5]	$p_{0,1}=0,74$ $p_{0,2}=0,02$ $p_{0,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,017$ $p_{2,3}=0,0003$
МСМ, усл. ед.	0,3 [0,28; 0,30]	0,37 [0,35; 0,4]	0,5 [0,48; 0,54]	0,74 [0,72; 0,76]	$p_{0,1}=0,04$ $p_{0,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,0017$ $p_{2,3}<0,0001$
ИЛ-10, пг/мл	4,2 [4; 5]	4,8 [4,3; 5,2]	7,4 [7,1; 7,6]	12,8 [12,6; 13]	$p_{0,1}=0,042$ $p_{0,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,0024$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	1,3 [1; 1,6]	1,8 [1,5; 2]	4,4 [3,8; 4,7]	9,8 [8,3; 9,1]	$p_{0,1}=0,045$ $p_{0,2,3}<0,0001$ $p_{1,2,3}<0,0001$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2:  $p_0$  – достоверность различий по отношению к контролю,  $p_{1,2,3}$  – достоверность различий между кластерами.

подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (Maximal Rate of Pressure Development – MRPDвд и MRPDввид). Силу ДМ регистрировали в положении обследуемых сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата. Должные величины для MEP, MIP, SNIP вычисляли с использованием ранее разработанной модели [8]. Контрольную группу составили 45 мужчин того же возраста. Исследование проводили после подписания участниками информированного согласия. Его дизайн был одобрен этическим комитетом школы биомедицины Дальневосточного федерального университета.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик (Me и их 95% ДИ), непараметрического теста Манна–Уитни (коэффициент эксцесса более 3 и асимметрии более 0) и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали  $\chi^2$ -тест. Статистически значимыми считали различия при  $p<0,05$ . Кластеризацию индикаторов ЭИ проводили с использованием самоорганизующихся сетей Кохонена [9]. Последние были построены на 100 нейронах выходного слоя с последующим выделением 9 субкластеров, которые методом К-средних объединялись в кластеры ЭИ. Оценку валидности кластеризации выполняли с помощью индекса Дэвиса–Болдина. Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio.

## Результаты

Кластеризацию индикаторов ЭИ у больных ВП проводили с учетом 7 критериальных факторов, медианы которых превышали их нормативные и контрольные значения, что позволило выделить среди обследованных 3 кластера (табл. 1).

При этом индекс Дэвиса–Болдина, указывающий на точность кластеризации, был равен 0,84, что свидетельствовало о приемлемости ее результатов. Первый кластер характеризовался неравномерным увеличением отдельных показателей ЭИ, максимально высоким из которых был ГПИ (в 3,2 раза выше контрольных значений). Остальные маркеры (за исключением ИК) демонстрировали умеренный рост, который варьировал от 14 до 25% по отношению к здоровым лицам. Все показатели ЭИ во 2-м кластере достоверно отличались от контроля и от их уровня в 1-м. Так, концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 увеличивалась в 1,8 раза, а провоспалительного ФНО- $\alpha$  – в 3,4 раза, что могло свидетельствовать о недостаточной эффективности иммунного противодействия воспалительному процессу. В 3-м кластере индикаторы ЭИ многократно превышали соответствующие параметры в других группах и также отличались определенным своеобразием. При этом гематологические индексы возрастали по отношению к контролю от 1,3 до 5 раз, а МСМ – в 1,7 раза. Динамика повышения концентрации цитокинов в этой группе пациентов характеризовалась различной интенсивностью. Установлено, в частности, что у больных этого кластера по сравнению со 2-м нарастал дисбаланс в цитокин-опосредованном ответе на легочное воспаление, который проявлялся более значительным приростом в сыворотке крови концентрации ФНО- $\alpha$  по отношению к ИЛ-10 (в 2,2 и 1,7 раза соответственно).

Таким образом, кластеризация «классических» индикаторов ЭИ позволила стратифицировать пациентов по степени ее тяжести. При этом 1-й кластер с минимальным уровнем этих показателей соответствовал ЭИ легкой степени, 2-й – умеренной и 3-й – тяжелой. Сопоставление полученных результатов с клинико-рентгенологическими проявлениями заболевания показало, что 1-й кластер был

Таблица 2. Показатели силы ДМ у больных ВП с различной степенью тяжести ЭИ в динамике заболевания (Ме, 95% ДИ)

Показатели силы ДМ	Контроль (n=45)	Степень тяжести ЭИ			p
		легкая (n=38)	умеренная (n=24)	тяжелая (n=16)	
МЕР, см вод. ст.	133 [128; 140]	86 [82; 88] 102 [98; 106]*	78 [70; 82] 98 [96; 100]*	64 [61; 67] 76 [73; 78]*	$p_{0-1,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,058$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}=0,0014$
МЕР, % от должного	102 [96; 108]	78 [74; 80] 94 [92; 98]*	74 [72; 76] 88 [83; 90]*	68 [65; 72] 74 [70; 78]*	$p_{0-1,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,26$ $p_{1,3}=0,024$ $p_{2,3}=0,042$
МIP, см вод. ст.	96 [92; 98]	82 [74; 82] 92 [88; 94]	76 [72; 78] 78 [76; 80]*	55 [61; 69] 68 [64; 70]*	$p_{0-1,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,046$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,023$
МIP, % от должного	94 [96; 104]	88 [83; 90] 90 [87; 96]	74 [72; 75] 85 [81; 87]*	58 [56; 62] 75 [72; 80]*	$p_{0-1,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}<0,002$ $p_{2,3}=0,025$
SNIP, см вод. ст.	94 [90; 96]	88 [84; 90] 92 [89; 94]	70 [67; 72] 90 [82; 94]*	62 [57; 65] 73 [71; 75]*	$p_{0,1}=0,068$ $p_{0-3,3}<0,0001$ $p_{0-3,3}<0,0001$ $p_{2,3}=0,025$
SNIP, % от должного	96 [94; 98]	94 [90; 96] 94 [92; 96]	75 [72; 77] 93 [79; 85]*	65 [62; 68] 75 [73; 80]*	$p_{0,1}=0,056$ $p_{0-3,3}=0,0001$ $p_{1,2}<0,0012$ $p_{2,3}=0,0034$
MRPDвд, см вод. ст./с	462 [440; 476]	358 [346; 360] 459 [450; 470]	238 [231; 242] 346 [339; 350]*	212 [208; 219] 320 [311; 325]*	$p_{0-1,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}=0,038$
MRPDвыд, см вод. ст./с	664 [650; 670]	496 [420; 500] 510 [500; 515]*	254 [248; 257] 363 [358; 370]*	228 [217; 232] 315 [308; 319]*	$p_{0-1,2,3}<0,0001$ $p_{1,2}<0,0001$ $p_{2,3}=0,034$

Примечание. В числителе – показатели у больных в разгар ВП, в знаменателе – у реконвалесцентов.

\*Данные, имеющие достоверные различия между контролем и реконвалесцентами.

представлен только больными НВП, 2-й – 6 пациентами с ТВП и 18 – с НВП. В 3-й кластер вошли 16 (73%) больных ТВП. Эти данные указывают на то, что ЭИ легкой степени «сопровождает» исключительно НВП, а ЭИ умеренной выраженности имеет место почти у 1/3 больных НВП и ТВП (32 и 27% соответственно). У большинства больных 3-го кластера максимальный уровень индикаторов ЭИ соответствовал клиническим проявлениям ТВП, что демонстрировало характерную для лиц молодого возраста высокую интенсивность клеточно-опосредованных, гуморальных и метаболических реакций организма на патогенные воздействия.

Результаты исследования показали, что у больных ВП в разгар заболевания происходит неравнозначное снижение силы экспираторных и инспираторных ДМ, что иллюстрировалось соответствующей динамикой их силовых индикаторов (табл. 2). Так, у больных 1-го кластера более заметным по отношению к контролю было ограничение силы экспираторных ДМ (МЕР – на 55%, MRPDвд – на 39%) на фоне незначительного снижения их инспираторной функции (МIP – на 17%, SNIP – на 7%, MRPDвыд – на 29%). При нарастании тяжести ЭИ степень отклонения силовых индикаторов ДМ от показателей здоровых лиц существенно увеличилась и достигала максимального уровня среди больных 3-го кластера. В этих случаях МЕР и MRPDвд по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP – в 1,5,

а МIP – в 1,75 раза, что указывало на формирование выраженной дисфункции ДМ экспираторно-инспираторного типа. При ВП на фоне ЭИ средней тяжести уровень силовых показателей ДМ занимал промежуточное положение по отношению к больным 1 и 3-го кластера. Необходимо отметить, что у больных ТВП и НВП, вошедших во 2-й кластер, несмотря на различный объем воспаления легочной ткани, силовые характеристики ДМ существенно между собой не различались, что косвенно указывало на ведущую роль в развитии их дисфункции внелегочных причин, связанных с ЭИ. Это подтверждалось также при сравнительном анализе силовых индикаторов у больных 2 и 3-го кластера с ТВП, который демонстрировал их минимальный уровень при более выраженной ЭИ. Сопоставление абсолютных значений МЕР, МIP и SNIP с их должными величинами показало, что среди обследованных в 1-м кластере уровень данных соотношений составлял соответственно 78, 85 и 94%, а в 3-м кластере он находился в диапазоне 58–68%. Полученные результаты демонстрировали более заметное ограничение силы инспираторных мышц при нарастании объемов альвеолярного воспаления и тяжести ЭИ. Корреляционный анализ показал наличие отрицательных взаимосвязей средней и высокой интенсивности индикаторами силы ДМ и ЭИ. Так, МЕР и MRPDвд имели отрицательные корреляции средней силы с ЛИИ и ГПИ ( $r_1=-0,52$ ;  $p_1=0,034$ ;  $r_2=-0,61$ ;

$p_2=0,012$ ;  $r_3=-0,56$ ;  $p_3=0,024$ ;  $r_4=-0,68$ ;  $p_4=0,0012$ ), а МПР и SNIP – с ИЛ-10 ( $r_1=-0,62$ ;  $p_1=0,017$ ;  $r_2=-0,68$ ;  $p_2=0,0027$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r_1=-0,72$ ;  $p_1=0,0015$ ;  $r_2=-0,65$ ;  $p_2=0,0031$ ). Тесные отрицательные взаимосвязи фиксировались также между MRPDвд, МПР и МСМ ( $r_1=-0,78$ ;  $p_1=0,0014$ ;  $r_2=-0,76$ ;  $p_2=0,0035$ ). Необходимо также отметить, что тяжесть ЭИ и степень ограничения сократительной функции ДМ не зависели от этиологии ВП.

У реконвалесцентов 1-го кластера наблюдалась тенденция к восстановлению силовых индикаторов до уровня здоровых лиц. При этом контрольных значений достигали только показатели МПР, SNIP и MRPDвд, а МЕР и MRPDвыд достоверно отличались от них, что указывало на сохраняющиеся признаки изолированной дисфункции экспираторных ДМ. У реконвалесцентов 2-го кластера уровню здоровых лиц соответствовал только показатель SNIP, а остальные силовые индикаторы достоверно уступали им, что свидетельствовало о восстановлении функциональной активности только главного инспиратора-диафрагмы и сохраняющейся дисфункции вспомогательных инспираторных и экспираторных ДМ. У реконвалесцентов 3-го кластера медианы всех показателей силы ДМ были минимальными по сравнению с другими группами обследованных.

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что критерии тяжести ЭИ в большинстве случаев соответствовали распространенности альвеолярного воспаления и клиническим проявлениям ВП. Вместе с тем почти у 1/3 больных 2-го кластера с НВП и ТВП реализация противовоспалительного ответа на бактериальную агрессию отличалась гетерогенностью, которая обычно обусловлена индивидуально-типологическими особенностями организма, в том числе генетическими [10]. Показано, в частности, что полиморфизмы 308G/A гена ФНО- $\alpha$  и 1082 гена ИЛ-10 связаны с более тяжелым течением ВП и высоким риском развития ее осложнений. В нашем исследовании было установлено, что даже НВП с легкими проявлениями ЭИ может провоцировать развитие дисфункции ДМ, которая выражалась в преимущественном ограничении их экспираторной функции. При ТВП на фоне резко выраженной ЭИ наиболее заметным было снижение силы инспираторных ДМ, включая диафрагму. При этом показатель SNIP составлял только 58% от должной величины, что свидетельствовало о существенном сокращении ее функциональной активности. В ряде исследований показано, что диафрагма более устойчива к развитию утомления, чем другие инспираторные ДМ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородин Е.А., Егоршина Е.В., Самсонов В.П. Биохимия эндотоксикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких. Благовещенск: АГМА, 2003 [Borodin EA, Egorshina EV, Samsonov VP. Biochemistry of endotoxemia. Development mechanisms and severity assessment in inflammatory lung diseases. Blagoveshchensk: AGMA, 2003 (In Russ.)].
2. Котельников В.Н., Карпенко А.А., Ким А.П., Гельцер Б.И. Ультрараструктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(2):53-60 [Kotelnikov VN, Karpenko AA, Kim AP, Geltser BI. Ultrastructural AFM markers of endogenous intoxication in community-acquired pneumonia. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2017;9(2):53-60 (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2017.9.2.06
3. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2008;4:2-17 [Avdeev SN. Evaluation of the strength of the respiratory muscles in clinical practice. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2008;4:2-17 (In Russ.)].
4. Kaminska M, Noel F, Petrof BJ. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One*. 2017;12(5):e0177723. doi: 10.1371/journal.pone.0177723
5. Kulnik ST, Rafferty GF, Birring SS, et al. A pilot study of respiratory muscle training to improve cough effectiveness and reduce the incidence of pneumonia in acute stroke: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:123-33. doi: 10.1186/1745-6215-15-123
6. Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии. *Военно-*

Однако на фоне первично развивающейся дисфункции вспомогательных инспираторных мышц нагрузка на диафрагму увеличивается, что приводит к ограничению ее сократительного потенциала [11]. Предполагается, что основным внелегочным механизмом развития дисфункции ДМ при ВП является ЭИ, метаболиты которой могут изменять морфофункциональный статус ДМ за счет очагов локального воспаления и повреждения миофибрилл. Доказана, в частности, роль цитокиноопосредованных механизмов в патогенезе нарушений их сократительной функции [12]. Гипервентиляционный синдром, связанный с артериальной гипоксемией и ЭИ, увеличивает работу ДМ и также способствует их утомлению. Кроме того, вовлечение в воспалительный процесс плевры, особенно при двухсторонней ВП, снижает амплитуду сокращений межреберных мышц и диафрагмы, ограничивая насосную функцию. В ряде работ было установлено, что нарушение функционального состояния скелетной мускулатуры при ВП проявляется десинхронизацией показателей их растяжимости, силы и выносливости [13]. Показано также, что у больных ВП снижение пиковой скорости выдоха не связано с повышением бронхиального сопротивления, а обусловлено дисфункцией ДМ [14]. Ранее нами были установлены взаимосвязи между некоторыми скоростными параметрами легочной вентиляции и показателями МЕР и MRPDвыд, что подчеркивает значение дисфункции экспираторных ДМ в нарушении бронхиальной проходимости при ВП, в том числе за счет торможения экспекторации трахеобронхиального секрета [6].

## Заключение

В настоящем исследовании наличие корреляционной зависимости индикаторов силы ДМ и ЭИ указывало на взаимосвязи изучаемых явлений. Сохраняющиеся признаки дисфункции ДМ у большинства реконвалесцентов могут свидетельствовать о патофизиологических последствиях воздействия на мышечную ткань факторов ЭИ, что подтверждалось различной степенью восстановления их функционального статуса в зависимости от тяжести проявлений ЭИ в разгар заболевания. С учетом полученных данных представляется целесообразным использование показателей силы ДМ для оценки полноты восстановления респираторных функций после перенесенной ВП и разработки персонализированных программ реабилитации.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

- медицинский журнал. 2018;339(11):27-33 [Geltser BI, Day AA, Titorenko IN, Kotelnikov VN. Evaluation of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia. *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 2018;339(11):27-33 (In Russ.)].
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014;4:13-48 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pul'monologiya*. 2014;4:13-48 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4
  8. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(9):1065-74 [Geltser BI, Shahgeldyan KI, Kurpatov IG, Kotelnikov VN. The results of modeling the proper values of the strength of the respiratory muscles based on the method of artificial neural networks. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018;104(9):1065-74 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0869813918090058
  9. Wehrens R, Buydens L. Self- and Super-organizing Maps in R: The kohonen Package. *J Statistical Software*. 2007;21(5). doi: 10.18637/jss.v021.i05
  10. Rijkers GT, Holzer L, Dusselier T. Genetics in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):323-9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000580
  11. Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. Физиология человека. 2012;38(2):119 [Alexandrova NP. Cytokines and Resistive Respiration. *Fiziologiya cheloveka*. 2012;38(2):119 (In Russ.)].
  12. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):93-100 [Geltser BI, Kurpatov IG, Day AA, Kozhanov AG. Respiratory muscle dysfunction and respiratory disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(3):93-100 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000108
  13. Kabitz HJ, Walterspacher S, Mellies U, et al. Recommendations for respiratory muscle testing. *Pneumologie*. 2014;68(5):307-14. doi: 10.1055/s-0034-1365283
  14. Тетнев Ф.Ф., Агеева Т.С., Даниленко В.Ю., Дубаков А.В. Пиковая скорость выдоха и бронхиальное сопротивление у пациентов с внебольничной пневмонией. *Сибирский медицинский журнал*. 2005;58(8):43-5 [Tetnev FF, Ageeva TS, Danilenko VYu, Dubakov AV. Peak expiratory flow rate and bronchial resistance in patients with community-acquired pneumonia. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2005;58(8):43-5 (In Russ.)].

Поступила 12.05.2019